T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONU SAPTAMADA RETİNOBLASTOM PROTEİNİN (pRb) İMMÜN EKSPRESYON KAYBININ TANISAL DEĞERİ VE PATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özlem KÜRKÇÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONU SAPTAMADA RETİNOBLASTOM PROTEİNİN (pRb) İMMÜN EKSPRESYON KAYBININ TANISAL DEĞERİ VE PATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özlem KÜRKÇÜ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her aşamada destek ve cesaretini hissettiren, sabrı ve anlayışıyla çalışmalarımın şekillenmesine büyük katkı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji E.A.H.'ta mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, destekleri ve iyi dilekleriyle her zaman yanımda olan eğitim sorumlum Doç. Dr. Saadet ALAN'a; özverisi, nezaketi ve rehberliğiyle bana ilham veren Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA'ya; hoşgörüsü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen İdari Sorumlumuz Uzm. Dr. Aykut ONURSEVER'e; ayrıca mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma, eğitim görevlilerimize, uzmanlarımıza ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmamın farklı aşamalarında özverili katkılar sunan Laboratuvar çalışanlarımız Hülya BAYRAK ve Recep KÖYSU'ya emeklerinden dolayı minnettarım.

Hayatım boyunca sevgi, fedakârlık ve manevi destekleriyle bana güç veren sevgili anneme, babama ve kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

Bu süreçte en büyük motivasyon kaynağım olan; her anımda yanımda bulunan, sevincimi ve endişemi paylaşan, sabrı ve desteğiyle bana güç veren, bilgi ve tecrübesinden sıkça yararlandığım sevgili eşim Muhammed Furkan KÜRKÇÜ'ye ve varlığı mutluluk kaynağı olan minik Nehir'imize içten teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmaya maddi katkı sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xiii**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. AKCİĞER EMBRİYOLOJİSİ 4
2.2. AKCİĞER ANATOMİSİ 4
2.3. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ 6
2.4. AKCİĞER KANSERİ: EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİK DİNAMİKLER 6
2.4.1. Histolojik Alt Tipler ve Sigara Kullanımı: 7
2.4.2. Genetik ve Kalıtsal Faktörlerin Akciğer Kanseri Etiyolojisindeki Rolü 7
2.5. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN TNM EVRELEMESİ 8
2.6. AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLER 10

2.6.1. Moleküler Prediktif Belirteçler 10
2.6.2. Serolojik Belirteçler 11
2.7. AKCİĞER TÜMÖRLERİ 12
2.7.1. Akciğer Adenokarsinomları 13
2.7.2. Skuamöz Hücreli Karsinom 16
2.7.3. Akciğerin Nöroendokrin Neoplazmları 17
2.7.4. Diğer Tümörler 25
2.8. Akciğer Tümörlerinin Tanısında İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Kullanımı 25
2.8.1. Adenokarsinom Belirteçleri 26
2.8.2. Skuamöz Hücreli Karsinom Belirteçleri 26
2.8.3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) Belirteçleri 26
2.8.4. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (BHNEK) Belirteçleri 27
2.8.5. Mezotelyoma Ayırıcı Tanısında Kullanılan Belirteçler 27
2.8.6. Metastatik Tümör Ayırıcı Tanısında Kullanılan Belirteçler 27
2.8.7. RB1 ve pRb: Hücre Döngüsü, Tümör Biyolojisi ve Patolojik Önemi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 32
3.1. ETİK KURUL 32
3.2. OLGU SEÇİMİ 32
3.3. HİSTOLOJİK KRİTERLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ 33
3.3.YÖNTEM 36
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 37
4. BULGULAR 39

4.1. Genel 39

4.1.1. Demografik ve Klinik Bulgular 39

4.1.2. Histopatolojik Bulgular 40

4.1.3. PRb Ekspresyonu ve Klinik–Patolojik Korelasyonlar 50

4.1.4. İmmünohistokimyasal İlişkiler 54

4.1.5. Korelasyon Analizleri 58

4.1.6. Alt Tip Analizleri 61

5. TARTIŞMA 85

6. SONUÇLAR 98

7. KAYNAKLAR 100

8. EKLER 109

KISALTMALAR

pRb: Retinoblastom proteini

CD56: Cluster of Differentiation 56

NEK: Nöroendokrin Karsinom

NET: Nöroendokrin Tümör

NEN: Nöroendokrin Neoplazm

BHNEK: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

BHAK: Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu

TK: Tipik Karsinoid

AK: Atipik Karsinoid

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TTF-1 Tiroit Transkripsiyon Faktörü 1

pT: Patolojik Tümör Evresi

T: Tümör Boyutu

M: Uzak Metastaz

N: Metastatik Bölgesel Lenf Nodu Sayısı

PNI: Perinöral İnvazyon

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MEN1 Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

PDL-1: Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer karsinomlarının patolojik TNM evrelemesi, IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği) 9. baskı 8
Tablo 2. Akciğer Karsinomlarında T, N ve M Kategorilerine Göre Evre Gruplaması, IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği) 9. baskı 9
Tablo 3. Akciğerin Tümöral Lezyonları: Histogenetik Sınıflandırma (DSÖ, 5. Baskı,2021) 12
Tablo 4. Akciğer Nöroendokrin Neoplazmlarının Karakteristik Özellikleri 18
Tablo 5. Olguların histolojik alt tiplerine göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular 40
Tablo 6.Olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler 41
Tablo 7. Nöroendokrin neoplazi olgularının boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 42
Tablo 8. Olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı 44
Tablo 9. Olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı 45
Tablo 10. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 46
Tablo 11. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı 48
Tablo 12.Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular 51
Tablo 13. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler 53
Tablo 14. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 54
Tablo 15. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRB ekspresyonuna ait H-skor ile yaş, tümör boyutu, mitoz sayısı ve diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 59
Tablo 16. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde cinsiyete, organoid nöroendokrin paterne ve nükleol belirginliğe göre pRB ekspresyonu açısından H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar 60
Tablo 17. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların diğer markerler ile pRB H-skor karşılaştırmaları 61
Tablo 18. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların tümör alt tipleri arasında pRB H-skor ile diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 62

Tablo 19. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların tümör alt tipleri arasında pRb boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer immunhistokimyasal markerlere ait sonuçları 64
Tablo 20. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin, CD 56 ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=109) pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 65
Tablo 21. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin, CD 56 ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=109) 4'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre pRb açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı 66
Tablo 22. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=163) pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 67
Tablo 23. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=163) 3'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre pRb açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı 68
Tablo 24. NET ve NEK gruplarına göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 70
Tablo 25. NEK grubunda alt tiplere ve pRb boyanma durumuna göre olguların genel sağkalım sonuçları 71
Tablo 26. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular 72
Tablo 27. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları 73
Tablo 28. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı 74
Tablo 29. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular içerisinde pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular 75
Tablo 30. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular içerisinde pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer markerlere ait boyanma ekspresyon sonuçları 76
Tablo 31. Adenokarsinom ve SHK tanısı alan olguların alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H-skorları 77
Tablo 32. Olguların tanı ve tanı alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H-skorları 78
Tablo 33. Nöroendokrin tümör alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb boyanma yüzdeleri açısından olguların frekans dağılımları 79

Tablo 34. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde biyopsi yerlerine göre pRb ekpresyonu, pRb boyanma yüzdesi ve kuvveti ile RB H-skorları..... 80
Tablo 35. Olguların tanılarına göre pRb ekpresyon yüzdesi açısından frekans dağılımları 81

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sağ ve sol akciğerlerin lob ve segmental anatomisi ile hiler damar ve bronşların yerleşimi (Her Yönüyle Akciğer Patolojisi, 3. Baskı). 5

Şekil 2: BHNEK, Sık mitoz içeren, Belirgin nükleolleri olan, orta miktarda sitoplazmaya sahip iri hücreler (Solda) , Merkezinde nekroz içeren organoid paternde yuvalar (Sağda). 22

Şekil 3: KHAK, Yaygın nekroz içeren, belirgin ezilme artefaktı gösteren, küçük, hiperkromatik hücrelerden oluşan tümör örneği. 23

Şekil 4: Kombine KHAK, Çevrede SHK alanları, ortada küçük hiperkroamtik alanlardan oluşan KHAK alanları. 24

Şekil 5: G1'den S fazına geçişi kontrol eden RB-E2F yolu (79). 31

Şekil 6: Kromogranin sırasıyla yaygın kuvvetli, orta, zayıf şiddette boyanma gösteren tümör örnekleri. 35

Şekil 7: Çalışmamızda pRb' nin sırasıyla kuvvetli, orta, zayıf şiddette nükleer boyanma gösteren tümör örnekleri..... 37

Şekil 8: TTF1 H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H- skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir. 55

Şekil 9: Kromogranin H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir..... 56

Şekil 10: Sinaptofizin H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve

yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir..... 57

Şekil 11: CD56 H-skorlarının pRB ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H- skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir. 58

Şekil 12: Non-MüsinözAdenokarsinom, Papiller yapılar gösteren adenokarsinom örneği (H&E) (Solda), Aynı tümmörde pRb ekspresyon kaybı (Sağda) 82

Şekil 13: SHK, Pleomorfik hücrelerden oluşan SHK örneği (H&E) (Solda), Aynı tümörde periferde yoğunlaşan pRb ekspresyonu (Sağda)..... 83

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, akciğerin farklı histolojik tümör tiplerinde retinoblastom proteini (pRb) ekspresyon düzeylerinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, pRb kaybının nöroendokrin diferansiyasyonu saptamadaki tanısal değeri ve tümörün klinikopatolojik/prognostik parametreleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2020–2024 yılları arasında tanı almış toplam 249 akciğer tümörü olgusu dâhil edildi. Olgular; nöroendokrin neoplazmlar (n=174) [tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK)], adenokarsinomlar (n=29) ve skuamöz hücreli karsinomlar (n=31) olarak sınıflandırıldı. Tüm olgularda pRb immünohistokimyasal boyaması uygulandı ve H-skorları hesaplandı. Ek olarak, TTF-1, CD56, kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçlerle korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerde ki-kare, Mann-Whitney U ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 249 olgunun immünohistokimyasal analizlerinde, pRb ekspresyon kaybı nöroendokrin karsinom (NEK) grubunda %80,1 oranında saptanmıştır. NEK alt tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olgularının %86,2'sinde büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olgularının %53,8'inde ve atipik karsinoid (AK) olgularının %42,8'inde pRb boyanma kaybı tespit edilmiştir. Buna karşılık, tipik karsinoid (TK) olgularının tamamında pRb ekspresyonu korunmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomları grubunda ise pRb boyanma kaybı adenokarsinom olgularında %55,2, skuamöz hücreli karsinomlarda ise %6,5 oranında izlenmiş; bu oranlar NEK grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0,001$).

Ek olarak, nöroendokrin belirteçlerden kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve TTF-1'in negatif olduğu NEK olgularında pRb ekspresyon kaybı anlamlı düzeyde daha sık gözlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, pRb ekspresyon düzeyleri ile tümör mitotik aktivitesi ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Özellikle NEK grubunda pRb kaybı olan olgularda genel sağkalım süresinin, pRb ekspresyonu korunan olgulara kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,024$).

Sonuç: PRb proteininin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, akciğer tümörlerinin histolojik alt tiplerinin ayırıcı tanısında ve özellikle yüksek dereceli nöroendokrin neoplazmların saptanmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Nöroendokrin belirteç negatifliğinde pRb kaybının yüksek oranlarda görülmesi, bu proteinin tanısal değerini artırmakta ve biyobelirteç olarak önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, pRb ekspresyon kaybı ile kötü prognostik parametreler arasındaki ilişki, pRb'nin prognostik bir gösterge olarak da dikkate alınabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the expression levels of retinoblastoma protein (pRb) immunohistochemically across different histological subtypes of lung tumors and to investigate the diagnostic value of pRb loss in identifying neuroendocrine differentiation, as well as its association with clinicopathological and prognostic parameters.

Materials and Methods: A total of 249 lung tumor cases diagnosed between 2020 and 2024 were included in the study. Cases were classified as neuroendocrine neoplasms (n=174) [typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), small cell lung carcinoma (SCLC)], adenocarcinomas (n=29), and squamous cell carcinomas (n=31). All cases were evaluated for pRb expression by immunohistochemistry, and H-scores were calculated. Additionally, the expression of neuroendocrine markers such as TTF-1, CD56, chromogranin, and synaptophysin was assessed, and correlation analyses were performed. Statistical analyses were conducted using chi-square, Mann–Whitney U, and Spearman correlation tests.

Results: Immunohistochemical analyses revealed pRb expression loss in 80.1% of neuroendocrine carcinoma (NEC) cases. When subtypes were evaluated separately, pRb loss was detected in 86.2% of SCLC cases, 53.8% of LCNEC cases, and 42.8% of AC cases. In contrast, pRb expression was preserved in all TC cases. Among non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cases, pRb loss was observed in 55.2% of adenocarcinomas and 6.5% of squamous cell carcinomas, showing a statistically significant difference compared to the NEC group ($p<0.001$).

Additionally, pRb loss was significantly more frequent in NEC cases that were negative for neuroendocrine markers such as chromogranin, synaptophysin, CD56, and TTF-1 ($p<0.001$). A positive correlation was also found between pRb expression levels and both mitotic activity and Ki-67 proliferation index. Notably, in the NEC group, overall survival was significantly shorter in cases with pRb loss compared to those with preserved expression ($p=0.024$).

Conclusion: Immunohistochemical evaluation of pRb expression may serve as a valuable adjunct in the differential diagnosis of histological subtypes of lung tumors, particularly in identifying high-grade neuroendocrine neoplasms. The frequent pRb loss in neuroendocrine marker-negative cases underscores its diagnostic significance as a potential biomarker. Furthermore, the association between pRb loss and adverse prognostic parameters suggests that pRb may also have utility as a prognostic indicator.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde, 2024 yılı kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri genel nüfusta en yaygın tanısı konulan kanser türü olarak belirgin bir yer tutmaktadır. Akciğer kanseri ile ilgili yaklaşık 2,5 milyon vaka (8 kanserden 1'i) ve 1,8 milyon ölüm (5 kansere bağlı ölümden 1'i) kaydedilmiştir (1).

Son yıllarda, akciğer kanseri tedavisinde kaydedilen hızlı ilerlemeler, hasta sağkalımı üzerinde önemli iyileşmelere yol açmıştır. Bu gelişmeler, moleküler özellikler, bu özelliklerin incelenmesindeki teknolojik ilerlemeler ve yeni tedavi yöntemleri sayesinde hız kazanmıştır. Ancak, tümörlerin histolojik sınıflandırılması, akciğer kanseri tanısı ve tedavisinde hala temel rolünü korumaktadır (2).

Akciğer nöroendokrin neoplazmaları (NEN'ler), iyi diferansiye nöroendokrin tümörler [tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK)] ve kötü diferansiye yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar [küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK)] olmak üzere iki gruba ayrılır. KHAK ve BHNEK çoğunlukla sigaraya bağlı olarak gelişir ve hızlı bir şekilde yayılırken, TK ve AK' ler daha az agresif olup sigara ile olan ilişkileri netleşmemiştir ve daha uzun süre sağkalıma sahiptir (3).

Akciğer NEN'leri alanında klinik olarak önemli biyolojik alt grupların tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından şimdiye kadar sınırlı gelişmeler sağlanmıştır. Ancak, son dönemlerde akciğer NEN' lerinin alt tiplerine ait moleküler özelliklerin daha iyi anlaşılması ileride tedaviye yönelik önemli ilerlemelere yol açacaktır (4).

Retinoblastoma (RB1) tümör baskılayıcı geni, hücre büyümesini durdurma ve hücre ölümünü sağlama gibi mekanizmalarla hücrenin kaderini düzenlemede merkezi rol oynar. Bu nedenle RB1, tedaviye yanıtın öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç ve tedavi seçiminde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir. G1-S geçişini kontrol etme işlevi iyi tanımlanmış olsa da RB1'in farklı hücresel bağlamlardaki rolleri hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Tümör büyümesini baskılayıcı etkilerinin yanı sıra, kromozomal stabilite, apoptoz, hücre yaşlanması, farklılaşma, anjiyogenez, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, metabolizma, otofaji ve kök hücre özellikleri gibi pek çok süreci de düzenler (5).

P16/cyclin D1/Rb yolundaki bozukluklar hem akciğer karsinomlarında hem de diğer insan neoplazmalarında sıkça rapor edilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), Rb yolunun işlev kaybı genellikle p16'nın kaybı veya siklin D1'in aşırı üretimi ile gerçekleşirken, doğrudan pRb kaybı daha nadir görülmektedir. KHDAK vakalarında, siklin D1'in aşırı üretimi ile normal Rb ekspresyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğu, ayrıca Rb ve p16 arasında ters bir bağlantı bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu veriler, p16 ve Rb ile siklin D1 ve Rb'nin, tümör oluşumunu baskılayan ortak bir düzenleyici mekanizmada yer aldığı hipotezini desteklemektedir (6).

Akciğer NEN'lere bakıldığında KHDAK pRb kaybı %15'in altında görülürken, yüksek dereceli NEN olan BHNEK ve KHAK'de bu oran %80-100 arasında değişmektedir. Ayrıca, TK'lerde pRb işlevinin büyük ölçüde korunduğu, ancak AK vakalarının yaklaşık yarısında pRb kaybının gözlendiği rapor edilmiştir. NEK'lerde pRb ve p16 ekspresyonu arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiş olsa da geniş ölçekli çalışmalarla p16/cyclin D1/Rb yolunun ayrıntılı analizi henüz yapılmamıştır. Bunun yanı sıra, NET'lerde cyclin D1 ekspresyonu hakkında mevcut bilgiler oldukça sınırlıdır (6).

Bu çalışmanın amacı; primer akciğer tümörlerinde ve bu tümörlerin metastatik odaklarında nöroendokrin farklılaşmayı saptamada pRB protein ekspresyonunun

immünhistokimyasal yöntemle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Bu bağlamda:

- Nöroendokrin tümörlerle karşılaştırmalı olarak diğer primer akciğer tümör tiplerindeki ekspresyon /kayıp düzeyleri karşılaştırıldı,
- PRb ekspresyon paternlerinin histolojik alt tipler (Nöroendokrin neoplazi spekturumu, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom vb.) ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelendi,
- PRb ekspresyonundaki değişikliklerin tümör progresyonu ve olası prognostik etkilerle olan ilişkisi araştırıldı,
- Primer nöroendokrin tümörlerdeki pRb ekspresyon düzeylerinin, metastatik lezyonlardaki ekspresyon profiliyle benzerlik veya farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

Bu verilerin, akciğer kanserinde RB1/pRB yolunun biyolojik davranışa katkısını daha iyi anlamamıza yardımcı olacağı ve olası tedavi hedeflerinin belirlenmesine ışık tutabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

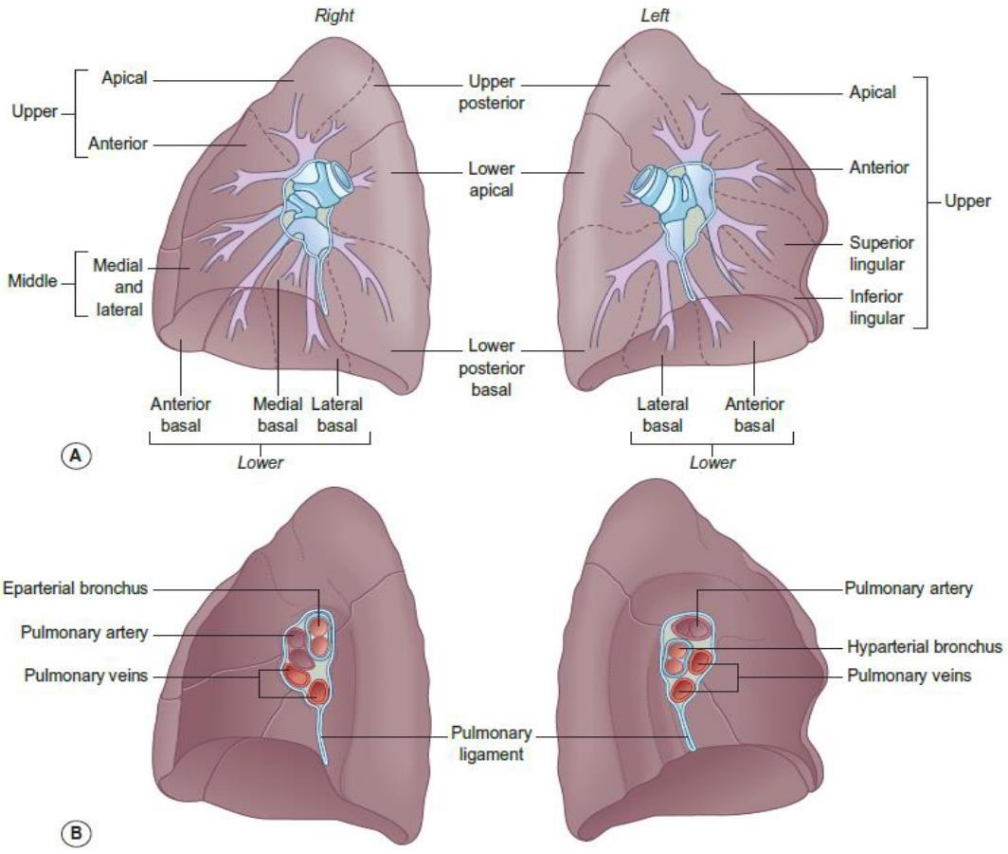
2.1. AKCİĞER EMBRİYOLOJİSİ

Akciğer gelişimi embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveoler aşamalar olmak üzere beş temel dönemde gerçekleşir. Embriyonik dönemde (4-7. hafta), hava yolları ilkel ön bağırsaktan türeyerek dallanır ve vasküler gelişim başlar. Psödoglandüler evrede (7-17. hafta), bronşiyal dallanma tamamlanır ve destekleyici hücreler oluşur. Kanaliküler aşamada (16-25. hafta), alveoler yapıların gelişimi başlar ve epitel hücreleri tip 1 ve tip 2 pneumositlere farklılaşır. Sakküler evrede (24-38. hafta), sürfaktan üretimi artar, alveol duvarları incelir ve gaz değişimine uygun yapı oluşur. Alveoler evre doğumdan hemen önce başlayıp çocukluk dönemine kadar devam eder; bu süreçte alveol ve pulmoner damar gelişimi, akciğer fonksiyonlarının olgunlaşmasını sağlar (7–9).

2.2. AKCİĞER ANATOMİSİ

Trakea, boyun bölgesinde başlayarak aşağıya doğru uzanır ve manubriosternal eklem seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Sağ ana bronş, sol ana bronşa kıyasla daha kısa ve geniş olup solunumun yaklaşık %55'ini taşımaktadır. Sağ ana bronş, sağ pulmoner arterin arkasından geçerek (eparterial), sol ana bronş ise sol pulmoner arterin altından geçerek (hyparterial) akciğerlere giriş yapmaktadır. Akciğerler, visseral plevra ile çevrili olup, kendi plevral boşluklarını doldurur. Gaz değişimini optimize edebilmek adına akciğer dokusu minimal seviyededir. Orta düzeyde bir inspirasyon sırasında, akciğer hacminin %80'i hava, %10'u kan, %6'sı ise hava yolları ve alveoler dokudan oluşmaktadır.

Anatomik olarak, sağ akciğer üç loba (üst, orta, alt), sol akciğer ise iki loba (üst, alt) sahiptir. Ana bronşlar, beş lobar bronşa dallanmakta ve bu bronşlar toplam 19 segmental bronş oluşturmaktadır. Solunum yolları, alveollere ulaşana kadar yaklaşık 23 kez dallanma gösterir. Sağ akciğerde orta lob, medial ve lateral segmentlerden oluşurken, sol akciğerde buna karşılık gelen lingula bölgesi, üst ve alt segmentlerden oluşmaktadır. Bu anatomik farklılıkların bilinmesi, patolojik ve radyolojik değerlendirmeler açısından büyük önem taşımaktadır (7).



Şekil 1: Sağ ve sol akciğerlerin lob ve segmental anatomisi ile hiler damar ve bronşların yerleşimi (Her Yönüyle Akciğer Patolojisi, 3. Baskı).

2.3. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ

Solunum sistemi, dört temel histolojik tabakadan oluşur: solunum mukozası, submukoza, kıkırdak ve/veya kas tabakası ve adventisya. Solunum epiteli, silyalı psödostratifiyekolumnar epitelden oluşur ve büyük hava yollarında bulunur; ancak larenks ve farinkste yer almaz. Bu epitel, patojenlere karşı bariyer görevi görerek mukosilier temizleme mekanizmasıyla enfeksiyonları önler ve doku korumasına katkıda bulunur.

Solunum sisteminin iletim bölümü, nazal kavite, trakea, bronşlar ve bronşiollerden oluşur. Bu bölüm, silyalı psödostratifiye epitel ile kaplıdır ve goblet hücreleri içerir. Goblet hücreleri mukus salgılayarak ilk savunma hattını oluşturur, silyalar ise mukusu yukarı taşıyarak partikülleri uzaklaştırır.

Hava yolları dallanarak küçüldükçe, epitel yapısı psödostratifiye epitelden basit kübik epitelyuma dönüşür ve Clara hücreleri ön plana çıkar. Solunum bölgesi, milyonlarca alveolden oluşur. Alveoller, basit yassı epitel ile kaplıdır ve bu yapı, oksijen ve karbondioksitin hızlı difüzyonunu sağlar

Sürfaktan, yüzey gerilimini azaltarak etkili gaz değişimine katkı sağlar. Solunum sistemi yapısal olarak hava yollarının iletimi ve gaz değişimi için özelleşmiş olup, her bölge kendi histolojik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptir (10–12).

2.4. AKCİĞER KANSERİ: EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİK DİNAMİKLER

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. 2018 yılı itibarıyla dünya genelinde 2 milyondan fazla yeni vaka ve yaklaşık 1,7 milyon ölüm rapor edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da hem insidans hem de mortalite oranları uzun yıllar yüksek seyretmiş; ancak son yıllarda genç erkek ve kadınlarda belirgin bir düşüş eğilimi gözlemmiştir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmekle birlikte, yüksek gelirli ülkelerde cinsiyetler arası fark giderek azalmaktadır.

Akciğer kanserine yol açan etiyolojik faktörlerin en başında sigara kullanımı yer almakta olup; bunu iç ortam ve madenlerde radon gazı maruziyeti, asbest gibi mesleki ajanlar ve dış ortam hava kirliliği izlemektedir. Sigara içmeyenlerde de akciğer kanseri gelişebilmektedir. Ancak bazı toplumlarda bu oran daha yüksek düzeyde raporlanmıştır. Buna karşın, sigara içenlerdeki risk 20 ila 30 kat daha fazladır (2,13).

2.4.1. Histolojik Alt Tipler ve Sigara Kullanımı:

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve KHAK'ların sigara ile güçlü ilişkisi bulunurken, adenokarsinom daha zayıf ilişkilidir. Sigaranın fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki değişim periferik yerleşimli adenokarsinom oranlarında artışa neden olmuştur. Derin inhalasyon davranışı, adenokarsinom insidansının artışını desteklemektedir. Ayrıca, histolojik alt tipler arasında sigarayı bırakma sonrası iyileşme hızları farklılık göstermektedir; örneğin SHK'lar sigarayı bırakmaya daha hızlı yanıt verirken, adenokarsinom daha geç yanıt vermektedir (14).

2.4.2. Genetik ve Kalıtsal Faktörlerin Akciğer Kanseri Etiyolojisindeki Rolü

Akciğer kanserinin oluşumunda çevresel faktörler belirgin rol oynasa da artan sayıda çalışma kalıtsal yatkınlığın da bu süreçte etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle genetik benzerliği yüksek olan bireylerde yapılan çalışmalar, bu etkiyi daha görünür kılmaktadır. Monozigot ikizlerde akciğer kanseri gelişme riskinin dizigot ikizlere kıyasla yaklaşık 7,7 kat artmış olması, genetik katkının önemini ortaya koymaktadır.

Bugüne dek yapılan moleküler genetik çalışmalar, akciğer kanseriyle ilişkili bazı kalıtsal mutasyonları ortaya koymakla birlikte, germline düzeyde onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu gibi değişiklikler hâlâ sınırlı ölçüde tanımlanabilmiştir. Bu alandaki araştırmaların genişletilmesi, özellikle erken tanı ve risk gruplarının belirlenmesi açısından kritik önemdedir (15,16).

2.5. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN TNM EVRELEMESİ

Akciğer kanseri; tümör boyutu (T), metastatik bölgesel lenf nodları (N), uzak metastaz (M) varlığına bakılarak TNM sistemine göre evrelenir (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer karsinomlarının patolojik TNM evrelemesi, IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği) 9. baskı

Tx	Balgam/bronş lavajında tümör, görüntüleme veya endoskopide değerlendirilememiş	**Nx**	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
T0	Primer tümör kanıtı yok	**N0**	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
Tis	Karsinoma in situ	**N1**	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve/veya intrapulmoner lenf nodları, direkt yayılım dahil
T1	≤ 3 cm, akciğer/visseral plevra ile çevrili, lobar veya periferik bronşta T1mi Minimal invaziv adenokarsinom T1a ≤ 1 cm T1b > 1 cm ve ≤ 2 cm T1c > 2 cm ve ≤ 3 cm	**N2**	İpsilateral mediastinal/subkarinal lenf nodlarına metastaz N2a Tek N2 istasyonu tutulumu N2b Çoklu N2 istasyonu tutulumu
T2	T2a > 3 cm ve ≤ 4 cm ya da karina veya visseral plevraya invazyon olmadan ana bronş tutulumu; fissürü aşarak komşu loba invazyon;hiluma kadar uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2b > 4 cm ve ≤ 5 cm	**N3**	İpsilateral/kontralateral mediastinal/hiler, ipsilateral/kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
T3	> 5 cm ve ≤ 7 cm veya parietal plevra, göğüs duvarı, perikard, frenik sinir, azygos veni, torasik sinir kökleri (T1, T2) veya stellat ganglion invazyonu; veya aynı lobda ayrı nodüller	**M0**	Uzak metastaz yok
T4	> 7 cm veya mediasten, timus, trakea, karina, rekürrenlaringeal sinir, vagus siniri, özofagus, diyafram, kalp, büyük damarlar, intraperikardiyal pulmoner arter/venler, supra-aortik arterler, brakiyosefalik venler, subklavyen damarlar, vertebra korpusu, lamina, spinal kanal, servikal sinir kökleri, brakiyal pleksus invazyonu; veya ipsilateral farklı lobda ayrı nodüller	**M1**	M1a Plevral veya perikardiyal nodüller ya da malign plevral/perikardiyal efüzyon; kontralateral lobda ayrı tümör nodülü M1b Tek bir organ sisteminde tek ekstratorasik metastaz M1c Çoklu ekstratorasik metastaz M1c1 Tek bir organda çoklu ekstratorasik metastaz M1c2 Birden fazla organda çoklu ekstratorasik metastaz

Akciğer kanserinde tanı ve tedavi sürecinde doğru evrelemenin kritik bir rolü bulunmaktadır. Tümörün lokal yayılımı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz

durumunu esas alan TNM evreleme sistemi, hastalığın prognozunun belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde temel araçtır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC) tarafından yayımlanan 9. baskı TNM evreleme sistemi, özellikle N ve M kategorilerindeki alt sınıflandırmalarla önceki sürümlere göre daha ayrıntılı bir değerlendirme sunmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır (17,18).

Tablo 2. Akciğer Karsinomlarında T, N ve M Kategorilerine Göre Evre Gruplaması, IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği) 9. baskı

T/M	Kategori ve Tanımlayıcılar	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T1	T1b > 1 cm ≤ 2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T1	T1c > 2 cm ≤ 3 cm	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2	T2a Visseral plevra / santral invazyon	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T2	T2a > 3 cm ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T2	T2b > 4 cm ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T3	T3 > 5 cm ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T3	T3 İnvazyon	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T3	T3 Aynı lobda ayrı tümör nodülleri	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
T4	T4 İnvazyon	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
T4	T4 İpsilateral ayrı tümör nodülleri	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1	M1a Kontralateral tümör nodülleri	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1	M1a Plevral / perikardiyal efüzyon, nodüller	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1	M1b Tek ekstratorasik metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
M1	M1c1 Bir organda çoklu metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
M1	M1c2 Birden fazla organda çoklu metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

2.6. AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLER

Akciğer kanseri, morfolojik ve moleküler düzeyde heterojenite gösteren malign bir hastalık grubudur. Bu heterojenite hem tedaviye yanıtın öngörülmesini hem de hastalık seyrinin tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin kullanımı hastaların bireyselleştirilmiş tedaviye yönlendirilmesinde ve klinik kararların rasyonel biçimde alınmasında kritik rol oynamaktadır.

2.6.1. Moleküler Prediktif Belirteçler

EGFR Mutasyonları: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) geninde özellikle ekzon 19 delesyonları ve ekzon 21 L858R nokta mutasyonları, tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığı öngören prediktif biyobelirteçlerdir. En sık Asya kökenli, kadın ve sigara içmeyen hastalarda görülür (19).

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen füzyonları (özellikle EML4-ALK), genç ve sigara içmeyen hastalarda görülür ve ALK inhibitörlerine yüksek yanıt verir (20).

ROS1: EGFR ve ALK mutasyonlarına benzer şekilde ROS1 füzyonları da TKI'lerle hedeflenebilir ve ROS1 pozitif hastalarda etkili tedavi seçeneği sunar.

KRAS Mutasyonu: Sigara ile ilişkili olarak sık görülen bu mutasyonlar, özellikle G12C varyantı ile hedeflenebilir hale gelmiştir. KRAS G12C inhibitörleri ile bazı hastalarda etkili tedavi sağlanabilir, ancak genel olarak kötü prognozla ilişkilidir (21).

PD-L1 Ekspresyonu: Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), özellikle hedeflenebilir mutasyonu olmayan hastalarda immün kontrol noktası inhibitörleri (ICIs) önemli bir tedavi seçeneğidir. PD-L1 (Programlanmış ölüm ligandı-1), tümör hücreleri ve bazı bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilen bir

transmembran proteindir. T hücreleri üzerindeki PD-1 reseptörüne bağlanarak bağışıklık yanıtını baskılar ve tümörün immün sistemden kaçmasına yol açar.

PD-L1 ekspresyonu, immünohistokimya ile tümör hücrelerinin membranlarında değerlendirilir ve immünoterapiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde temel biyobelirteç olarak kullanılır. KHDAK'da PD-L1 pozitifliği sıklıkla sigara içenlerde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Ekspresyon zamanla değişebilir ve heterojen olabilir, bu nedenle en güncel ve tümör hücresi yoğunluğu yüksek biyopsi tercih edilmelidir. Sitoloji materyalleri de tümör hücresi yeterliyse, test için uygundur.

PD-L1 ekspresyonu, immünoterapiye yanıtın öngörülmesinde kullanılır. PD-L1 pozitifliği %50'nin üzerinde olan hastalar, immünoterapi monoterapisine adaydır (22,23).

2.6.2. Serolojik Belirteçler

CEA (Karsinoembriyonik Antijen): Özellikle adenokarsinomlarda yükselen bu belirteç, yüksek seviyelerde daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Cerrahi sonrası CEA seviyesinin yüksek kalması, nüks riskinin arttığını gösterebilir (24)

CA 19-9: Genellikle pankreatik malignitelerde kullanılsa da bazı çalışmalarda KHDAK hastalarında da prognostik değere sahiptir (25).

Serum LDH, CRP, Hiponatremi: Yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, sistemik inflamasyonun göstergesi olup, genel olarak kötü prognozla ilişkilidir. Benzer şekilde, hiponatremi de sağkalımı olumsuz etkileyebilir (26).

2.7. AKCİĞER TÜMÖRLERİ

Ülkemizde akciğer kanserlerinin büyük bir bölümünü KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK içinde en yaygın görülen alt tür adenokarsinomdur. Bunu sıklık açısından SHK takip ederken diğer türler daha az görülür (1). (Tablo 3)

Tablo 3. Akciğerin Tümöral Lezyonları: Histogenetik Sınıflandırma (DSÖ, 5. Baskı, 2021)

Kategori	Alt Gruplar	Alt Türler
1. Epiteliyal Tümörler	Benign Tümörler ve Ön Lezyonlar	Papillomlar: Bronşiyal papillom Adenomlar: Sklerozan pnömositoma, alveolar adenom, papiller adenom, bronşiol adenom (silyalımukonodüler papiller tümör), mukuslu kistadenom, mukus bezi adenomu Glandüler Ön Lezyonlar: Atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ
	Adenokarsinomlar	Minimal invaziv adenokarsinom, Non-musinöz, mukinöz, kolloid, fetal, enterik tip adenokarsinom
	Skuamöz Hücreli Lezyonlar	Skuamöz displazi ve karsinoma in situ, Skuamöz hücreli karsinom, lenfoepitelyal karsinom
	Büyük Hücreli ve Karma Tipliler	Büyük hücreli karsinom, Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinomlar: Pleomorfik karsinom, akciğer blastomu, karsinosarkom
	Diğer Epiteliyal Tümörler	NUT karsinomu, SMARCA4-eksikliği olan farklılaşmamış tümör
	Tükürük Bezi Tipi Tümörler	Pleomorfik adenom, adenoid kistik karsinom, epitel-miyoepitelyal karsinom, mukoepidermoid karsinom, berrak hücreli karsinom, miyoepitelyoma
2. Nöroendokrin Neoplaziler	Preinvaziv Lezyonlar	Yaygın idiyopatikpulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
	Nöroendokrin Tümörler	Tipik karsinoid, Atipik karsinoid
	Nöroendokrin Karsinomlar	Küçük hücreli akciğer karsinomu, Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
3. Ektopik Doku Tümörleri		Primer akciğer melanomu, Meningiyom
4. Mezenkimal Tümörler		Hamartom, kondrom,Yaygın pulmoner lenfanjiyomatozis, Pleuropulmoner blastoma, Pulmoner arter intimal sarkomu, Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör, EWSR1-CREB1 füzyonlu primer miksoid sarkom
	PEKomatöz Tümörler	Lenfanjiyoleyomiyomatozis (LAM), PEKoma
5.Hematolenfoid Tümörler		MALT lenfoması, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Lenfomatoid granülomatöz, İntravasküler büyük B hücreli lenfoma, Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı

2.7.1. Akciğer Adenokarsinomları

Akciğer tümörleri içinde adenokarsinomlar en sık görülen alt tiptir ve ülkemizde akciğer tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Genellikle ileri evrede tanı konulan bu tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %20'den düşüktür (27). Adenokarsinomlar genellikle atipik adenomatöz hiperplazi zemininden gelişir. Bu lezyonlar genellikle 0,5 cm'den küçük olup, histolojik olarak farklılık gösterebilir. BRAF, KRAS ve EGFR mutasyonları bu lezyonlarda görülebilir (28). Adenokarsinom in situ (AIS), tip II pnömositler ve Clara hücrelerinden oluşan, tamamen lepidik ve invazyon göstermeyen bir proliferasyondur. Bu tanı için stromal, plevral veya vasküler invazyon bulunmamalı ve papiller ya da mikropapiller yapılar içermemelidir. Genellikle müsinöz olmayan tiptedir. Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) ile karşılaştırıldığında daha büyük olup, boyutu 5 mm'den büyük ancak 3 cm'den küçük lezyonlar olarak tanımlanır. Minimal invaziv adenokarsinom ise boyutu 3 cm'den küçük olan en büyük invaziv alanı 5 mm'den küçük olan, baskın olarak lepidik paterndeki tümörlerdir. İnvazyon 5 mm üzerinde ise invaziv adenokarsinom olarak tanımlanır (29).

2021 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre invaziv akciğer adenokarsinomları altı ana histolojik tipe ayrılmıştır: minimal invaziv adenokarsinom (MIA), invaziv non-müsinöz adenokarsinom, invaziv müsinöz adenokarsinom (IMA), kolloid, fetal ve enterik tip adenokarsinom. Bu tümörler, atipik adenomatoid hiperplazi (AAH) ve adenokarsinoma in situ (AIS) gibi prekürsör lezyonlardan ayrılır (2).

En sık görülen alt tip, invaziv non-müsinöz adenokarsinomdur. Tanı için lepidik, asinüs, papiller veya mikropapiller paternlerin varlığı ya da TTF-1/Napsin A gibi belirteçlerle immünhistokimyasal doğrulama gerekir. Saf solid tümörlerde, müsin varlığı da tanıda kullanılabilir. İnvaziv komponentin boyutu, tümör evrelemesinde

belirleyicidir. Tümörün baskın histolojik paternine göre derecesi belirlenmeli ve her patern %5–10 aralıklı yüzdelerle raporlanmalıdır (2,30).

Adenokarsinoma in situ ve minimal invaziv adenokarsinomlarda 5 yıllık sağ kalım %100'e yaklaşmışken lepidik tip de iyi prognozludur ve sağ kalım yaklaşık %90'dır. Asiner ve papiller paternin prognozu "intermediate" iken solid ve mikropapiller patern ise en kötü prognoza sahip alt tipleridir (2,31).

Lepidik patern genellikle akciğer alveolleri boyunca büyüyen tip 2 alveol ve Clara hücrelerinden oluşan 5 mm'den büyük invaziv odaklardan oluşan tümörlerdir. Alveollerin normal yapı ve fonksiyonu koruması ve Elastic Van Gieson (EVG) boyasında elastik dokunun varlığının devam etmesi lepidik paterni düşündüren bulgulardır (32,33). Lepidik paternlerde elastik liflerin yapısını koruduğu ancak invazyon bölgelerinde bu yapıların bozulduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle elastik liflerin sürekliliğinin ve korunmuş olması, lepidik paterni diğer büyüme paternlerinden ayırt etmede önemli bir tanısal kriter olarak değerlendirilmektedir (34).

Asiner patern, akciğer adenokarsinomlarında en sık görülen invaziv büyüme paternlerinden biridir. Bu patern, merkezinde lümen bulunan yuvarlak, oval veya düzensiz konturlu glandüler yapılardan oluşur. Tümör hücreleri genellikle tek sıralı olup, küboidal ya da kolumnar görünümdedir; bazı olgularda hücrelerde stratifikasyon izlenebilir. Ayırıcı tanıda, glandların myofibroblastik stroma içinde invazyon göstermesi asiner patern lehinedir. Buna karşılık, lepidik paternlerde alveoler yapı korunmuştur ve myofibroblastik stroma yoktur.

Asiner paternle karışabilecek kribriform varyant, çok sayıda lümene sahip, birbirine bitişik ve stromasız gland yapıları içerir ve genellikle daha kötü prognozla ilişkilidir (2,35). Kribriform patern, tümör alt sınıflandırmasında doğrudan yer almamakla birlikte, DSÖ 2021 derecelendirme sisteminde kompleks glandüler yapılarla birlikte adenokarsinomlarda yüksek dereceli büyüme paternleri arasında sınıflandırılmıştır (33,36).

Papiller patern, fibrovasküler korların üzerinde tümör hücrelerinin çoğalması ile karakterize paterndir. Yonca benzeri yapılar oluşturarak epitel ile döşeli olan boşluklara doğru çıkıntı oluşturmaktadır. Fibrovasküler çekirdeklerin bulunması, bu tümörü mikropapiller adenokarsinomdan ayırt eden önemli bir özelliktir. Kollabe olmuş akciğer dokusunda ve akciğer duvarı kesitlerinde lepidik patern ile karışabilir (27,33).

Mikropapiller adenokarsinom ile birlikte yüksek dereceli tümörler içinde yer alan ve agresif seyre sahip olan solid adenorkarsinom önceden BHK grubunda değerlendirilmekteydi. Bu tümör asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik büyüme paternlerinin herhangi birini içermeyen, müsin üreten tümör hücrelerinin tabakalar oluşturarak çoğaldığı alt tiptir. Tümör tamamen solid yapıda ise dPAS veya musikarmin boyaları ile 2 büyütme alanında en az 5 tümör hücresinde intrasellülermüsin varlığı görülür (27,33,37). Müsin içermeyen ancak TTF-1 ve/veya Napsin A eksprese eden solid tümörler de bu kategoriye dahil edilmektedir. Solid baskın adenokarsinomlarda, diğer histolojik alt tiplere kıyasla EGFR mutasyonları daha az sıklıkla görülürken, KRAS mutasyonları ve RET füzyonları daha yaygın olarak tespit edilmektedir. Ayrıca, bu tümörlerin büyük çoğunluğu akciğer kanserlerinde sık rastlanan yedi sürücü mutasyon açısından herhangi bir genetik değişiklik göstermeyen pan-negatif tümörler olarak tanımlanmaktadır (38).

Mikropapiller akciğer adenokarsinomu, tümörün büyük bölümünün, gerçek fibrovasküler çekirdek içermeyen küçük ve ince papiller çıkıntılardan oluştuğu bir alt tiptir. Tümör hücreleri kübik morfolojiye sahip olup, nükleer atipi derecesi değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, psammon cismi adı verilen hava boşluklarında halka şeklinde glandüler yapılar bulunabilir (39). Filigree patern, mikropapiller paternin bir alt tipi olup, 2019 yılında literatürde tanımlanmış ve 2021 DSÖ sınıflamasına dahil edilmiştir. Olumsuz prognoz ile ilişkilendirilen bu patern, fibrovasküler kor içermeyen, bazalden itibaren en az üç hücre uzunluğunda ve en fazla üç hücre genişliğinde, dantel benzeri dar tümör hücre yığınlarından oluşur. Akciğer adenokarsinomunda mikropapiller

büyüme paterni, lenfatik ve plevral invazyon, nodal metastazlar ve ileri evre hastalık gibi çeşitli olumsuz prognostik faktörlerle bağlantılıdır. Mikropapiller paternin az miktarda bulunması bile kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir ve %5 gibi düşük oranlarda bile genel sağkalımı olumsuz etkileyebilir (2,27).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom, lepidik, asiner, papiller ve mikropapiller gibi farklı büyüme paternlerinin izlenebildiği fakat sitoplazmada bol miktarda müsin içeren goblet veya kolumnar tümör hücrelerinin varlığı ve çekirdeklerin bazal yerleşimli olması ile karakterize adenokarsinom alt tipidir. Ayrıca çevredeki alveoler boşluklar müsin ile doludur. Multisentrik, çok loblu ve bilateral akciğer tutulumuna yatkın bir tümördür ve çoğunlukla alt loblarda daha belirgin şekilde gelişen genellikle iyi diferansiye olan tümörlerdir. Genellikle CK7 ve CK20 eksprese ederken, TTF-1 ve Napsin A'yı nonmüsinöz tümörlere göre daha düşük düzeylerde eksprese ederler. KRAS, BRAF, ERBB2 ve PIK3CA mutasyonlarının sık görülürken, NRG1, NTRK1, ALK, RET, ERBB4 yeniden düzenlenmeleri ile TP53 mutasyonları daha nadir görülür (40).

2.7.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom KHDAK'lar arasında skuamöz farklılaşma gösteren tümörlerdir. Sigara kullanımı ile ilişkili olan bu tümör genellikle solid bir büyüme paterni gösterir, pnömosit tabakasının altında büyüyerek alveoler duvarları kaplayabilir ve lepidik adenokarsinomu taklit edebilir. Santral ve periferik SHK'lar gelişen kavitasyon ile birlikte yaygın santral nekroz gösterebilir. SHK daha çok ileri yaş grubundaki bireylerde ve kadın hastalarda görülmekte olup, fibrotik interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili olabilmektedir (41).

SHK tanısı, tümör hücrelerinde keratin üretiminin varlığı, keratin incileri veya hücreler arası desmozomların tespiti ile konulur. Hücrelerde TTF1 negatifliği ve çoğunda var olan p40 pozitifliği ile doğrulanır. P63 de pozitif olmasına rağmen p40 özgüllüğü daha yüksek olduğu için tercih edilmelidir (42). Bunun yanı sıra CK5 ve

CK6 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, SHK tanısı koymak için tek başına yeterli olmasa da tümörün küçük hücre dışı akciğer karsinomu olduğunu belirlemeye katkı sağlayabilir.

2.7.3. Akciğerin Nöroendokrin Neoplazmları

Akciğerin NEN'ler, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur ve iki ana gruba ayrılır.

İyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET'ler); bu grup %2 oranında görülür ve düşük dereceli TK ile orta dereceli AK alt tiplerini içerir. Kötü diferansiye, yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar (NEK'ler); bu grup ise BKNEK ve KHAK olmak üzere iki alt tipe ayrılır (2,3).

NET'ler çeşitli peptid ve amin üreten hücrelerden kaynaklanan kanser grubunu içerir (Soldath 2023). Genellikle sigara ile ilişkili olmadığı kabul edilen bu tümörler, çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte, bazı vakalar multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromu ile birlikte görülebilmektedir (43).

İyi diferansiye NET hücreleri sinaptofizin ve kromogranin A gibi nöroendokrin belirteçlerin güçlü ekspresyonunu gösteren ve bol miktarda salgı granülleri içeren hücrelerdir. Bu hücreler, iyi gelişmiş bir organoid veya nöroendokrin yapı oluşturarak, yuvalanma (nesting), trabeküler büyüme gösterir. Genellikle küçük boyutlu olan tümör hücreleri, oval veya yuvarlak çekirdek yapısına sahiptir; nükleolleri belirgin değildir ve ince ile orta derecede granüler kromatin yapısı "tuz ve biber" görünümü ile karakterizedir (44). Buna karşılık, nöroendokrin karsinomlar, düzensiz çekirdeklere, yüksek mitotik aktiviteye ve az miktarda sitoplazmik salgı granüllerine sahip tümör hücrelerinin yoğun şekilde tabaka oluşturarak çoğalması ile karakterizedir. Bu tümörlerde nöroendokrin belirteçlerin immünohistokimyasal boyanma paterni daha sınırlıdır; sinaptofizin yaygın şekilde eksprese edilirken, kromogranin A genellikle zayıf ya da odaksal boyanma göstermektedir (44,45).

Her alt tip, klinik tablo, prognoz ve etiyolojik faktörler açısından belirgin farklılıklar sergiler. KHAK ve BHNEK genellikle sigara kullanımı ile yakından ilişkilidir ve hızlı progresyon ve kötü prognoz ile karakterize agresif tümörlerdir. Buna karşın, TK'lar ve AK'lar daha az agresif seyirli olup, daha uzun sağkalım süreleri ile tanımlanır (2,3).

Tablo 4. Akciğer Nöroendokrin Neoplazmlarının Karakteristik Özellikleri (113)

Parametre	TK	AK	BHNEK	KHAK
2 mm^2 başına mitoz sayısı	0–1	2–10	> 10	> 10
Nekroz	Yok	Odaksal	Yaygın	Coğrafik
Hücre boyutu	Değişken (varyantlar)	Değişken (varyantlar)	Büyük	Küçük (3 lenfosit boyutu)
Nükleer kromatin	İnce granüler (tuz ve biber görünümü)	İnce granüler (tuz ve biber görünümü)	Kaba ve veziküler	Homojen dağılımlı ve ince granüler
Nükleoller	Nadiren, küçük	Yaygın, küçük	Yaygın, büyük	Belirsiz, küçük
Sitoplazma	Değişken	Değişken	Bol	Az
Büyüme paternleri	Organoid, trabeküler, yuvalanma	Organoid, trabeküler, yuvalanma	Organoid, trabeküler, çitlenmiş	Katıdan yayılıma, tabaka benzeri, kabaca trabeküler
NE morfolojisi	Evet	Evet	Evet	Evet
Kombine varyantlar	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Ki-67	< %10	%10–25	%25–80	%70–100
IHK belirteçleri				
Kromogranin A	+++	++	+	±
Sinaptofizin	+++	+++	+++	± ila +++*
INSM1	+++	+++	+++	+++
RB	+++	+++	±	–
p53	–	±	+/++	+++

*Varyant alt tip KHAK'da sinaptofizin ve INSM1 de dahil olmak üzere diğer nöroendokrin belirteçler zayıf ekspresyon gösterebilir

2.7.3.1. Karsinoid Tümörler: Tüm akciğer tümörlerinin %0,5 ila %5'ini, tüm vücut karsinoidlerinin ise yaklaşık %20'sini oluşturan akciğer karsinoid tümörleri, genellikle 45-55 yaş arasında görülen tümörlerdir. TK'lerin sigara kullanımıyla herhangi bir ilişkisi bulunmazken, AK vakaları sigara içen bireylerde daha sık gözlemlenmiştir. TK ve AK arasındaki oran 8-10/1 olarak belirlenmiş olup, AK'ler akciğerin en nadir görülen nöroendokrin tümörleri arasındadır. Genel olarak iyi diferansiye NET'ler olarak kabul edilir (46,47).

Bu tümörlerde hücreler genellikle tekdüze olup, yuvarlak veya plazmasitoid bir yapı gösterir. Nükleer membranlar pürüzsüzdür, kromatin yapısı ise ince granüler veya benekli bir görünüm sergileyerek "tuz ve biber" modeli olarak tanımlanır. Nükleoller ya belirgin değildir ya da tamamen kaybolmuştur (4). Akciğer karsinoid tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan TK tümörler yüksek derecede farklılaşma, nadir mitoz (<2 mitoz/2 mm^2), seyrek pleomorfizm ve nekroz ile karakterize tümörlerdir. AK'ler nükleolu daha belirgin ve kaba granüler kromatinli iken 2-10 mitoz/2 mm^2 ve punktat nekroz varlığı ile TK'den ayrılan tümörlerdir (48).

Akciğer karsinoid tümörleri, nöroendokrin belirteçlere karşı belirgin ve yaygın immünreaktivite sergilemektedir. Tanı sürecinde yaygın olarak kullanılan nöroendokrin belirteçler arasında sinaptofizin, kromogranin A ve CD56/NCAM bulunmaktadır. Ancak, özellikle AK olgularında, bazı tümörlerin tüm nöroendokrin belirteçleri eksprese etmediği gözlemlenmiştir. Karsinoid tümör vakalarının %80'inde pansitokeratin pozitifliği gözlenirken, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler genellikle negatif olarak saptanmaktadır. Akciğer karsinoidlerinin yaklaşık %50'sinde TTF-1 ekspresyonu tespit edilmekle birlikte, bu pozitiflik genellikle zayıf ve sınırlı düzeydedir (33).

Bir diğer belirteç olan Kİ-67'nin akciğer nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılmasında tanısal bir rolü olmamakla birlikte karsinoid tümörleri yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerden ayırmada kolaylık sağlayabileceği belirtilmiştir. Genel olarak, karsinoid tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin altında

seyretmektedir. TK'larda bu oran genellikle %5'in altındayken, AK'lerde ise %20'nin altında kalmaktadır. Buna karşılık BHNEK'lerdeKi-67 indeksi %40-80 arasında değişirken, KHK'larda bu oran %50-100 aralığında izlenmektedir. Karsinoid tümörler, tüm akciğer tümörleri içerisinde en düşük somatik mutasyon oranına sahip tümörlerdir. TK'larda TP53 ve RB1 mutasyonu çok nadir iken AK'lerde daha fazla görülmektedir (49).

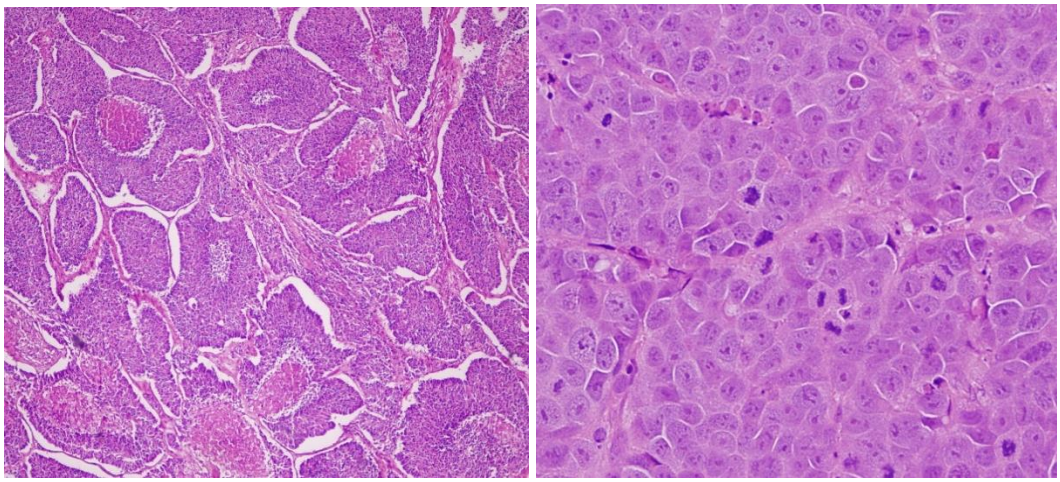
2.7.3.2. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom: BHNEK primer epitel kaynaklı akciğer kanserleri arasında nispeten nadir görülen bir alt tipi olup, tüm akciğer malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. KHAK'a klinik ve biyolojik açıdan benzerlikler taşır ve genellikle yoğun sigara içme öyküsü bulunan ileri yaştaki erkek hastalarda görülür. Genellikle akciğerin üst loblarında görülen ve büyük boyutlarda olan bu tümörler periferde yerleşmesine bağlı olarak geç semptom vermekle birlikte erken tanı konulan olgularda bile nüks oranının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (50).

BHNEK, yüksek dereceli malignite gösteren ve nöroendokrin özellikler sergileyen bir tümördür. Organoid ve trabeküler büyüme paternleri, rozet benzeri yapılar ve periferik palizat yapıları gibi karakteristik histolojik özellikler gözlemlenir. Küçük hücreli olmayan sitomorfolojik yapıya sahip olup, hücre boyutu lenfosit çapının üç katından daha büyüktür. Sitoplazması genellikle bol ve eozinofilik olup, belirgin nükleoller içerir ve düşük nükleer-sitoplazmik orana sahiptir (51). Genellikle geniş zonlar oluşturmuş nekroz odakları görülürken nadiren noktasal olarak görülebilir. Mitotik aktivitesi oldukça yüksektir; mitoz sayısı genellikle 2 mm² başına 10'un üzerinde olup, ortalama olarak 60–80 mitoz/2 mm² arasında değişmektedir ve Kİ-67 proliferasyon indeksi %40-80 arasında değişmektedir (33,52).

Nöroendokrin belirteçler arasında en yüksek duyarlılığa sahip olan CD56/NCAM, BHNEK vakalarının tamamına yakınında pozitif olarak saptanmakla birlikte, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanısal değeri sınırlıdır. Kromogranin A ise BHNEK'lerin yaklaşık %70'inde pozitiflik gösteren en spesifik belirteç

olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Sinaptofizin, BHNEK vakalarının çoğunda pozitif bulunurken tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) pozitifliği BHNEK vakalarının yaklaşık yarısında görülmektedir. Bu oran KHAK vakalarında ise %85–90 arasında değişmektedir (53). Tüm BHNEK vakalarında CK ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin pozitifliği gözlenmektedir (33).

BHNEK, klasik BHK ve karsinoid gibi düşük dereceli nöroendokrin tümörlere kıyasla daha yüksek proliferatif aktivite gösterir. KHAK'a benzer şekilde bu tümörlerde Ki-67, Bcl-2 ve p21 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri artış göstermektedir (51). Genel olarak değerlendirildiğinde BHNEK'lerde en sık TP53 ve RB1 genlerinde mutasyon gözlenmişken yapılan moleküler araştırmalara göre, BHNEK'lar iki temel alt gruba ayrılmaktadır. Tip I BHNEK, genetik yapısı bakımından küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile benzerlik gösterir. Bu grupta STK11, KEAP1, KRAS gibi genlerde mutasyonlar saptanmakta olup, nöroendokrin özellikler sergileyen bir transkriptomik profile sahiptir (ASCL1 yüksek, DLL3 yüksek, Notch düşük). Tip II BHNEK alt tipi, KHAK-benzeri genetik profile (TP53 ve RB1 mutasyonları) sahip olmakla birlikte, nöroendokrin olmayan bir transkriptomik profil (ASCL1 düşük, DLL3 düşük, Notch yüksek ekspresyon) sergilemektedir. Bazı olgularda hem KHAK'a özgü genetik mutasyonlar hem de transkriptomik özellikler birlikte saptanmakta, bu da bu alt grubun "KHAK-benzeri BHNEK" olarak tanımlanmasına yol açmaktadır. BHNEK'in hem moleküler hem de histopatolojik düzeyde yüksek düzeyde heterojenlik sergilemesine yol açmaktadır (3,54).



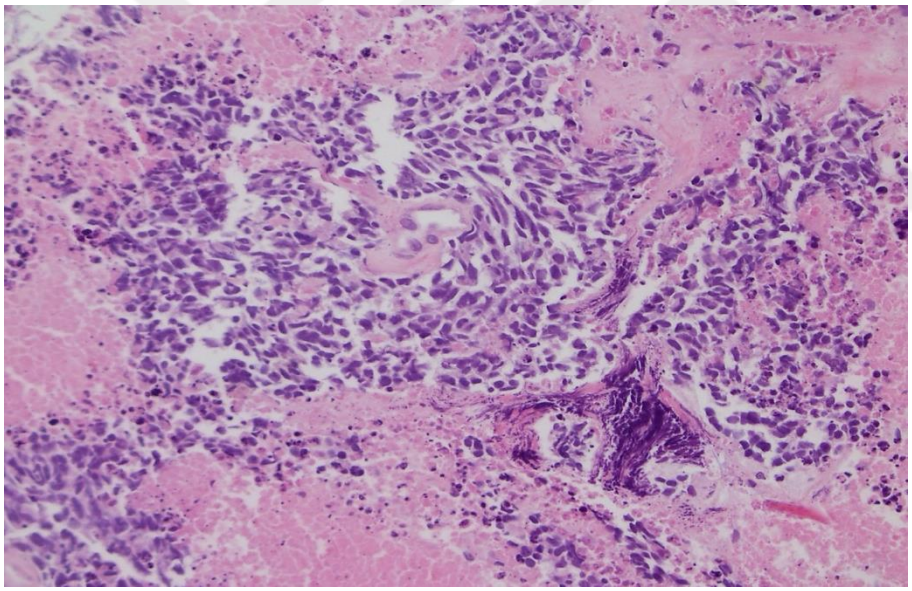
Şekil 2: BHNEK, Sık mitoz içeren, Merkezinde nekroz içeren organoid paternde yuvalar (Solda) , Belirgin nükleolleri olan, orta miktarda sitoplazmaya sahip iri hücreler (Sağda).

Kombine BHNEK yüksek dereceli nöroendokrin morfoloji ve immünprofili taşıyan büyük hücreli komponentin yanında KHDAK komponentinin bulunduğu tümörlerdir. BHNEK komponenti büyük nükleuslu, mitotik aktivitesi yüksek ve nekroz içeren hücrelerden oluşur. En sık kombine olan KHDAK komponentleri; adenokarsinom, SHK, nadiren dev hücreli veya pleomorfik karsinomdur. Tüm BHNEK vakalarının yaklaşık %20–25'i kombine formdadır. Sigara ile güçlü ilişkilidir. Erkeklerde ve ileri yaşta daha sık görülür (55,56).

2.7.3.3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri: KHAK, akciğer kanserlerinin yaklaşık %10 ila 13'ünü oluşturan, son derece agresif seyirli, yüksek dereceli ve düşük farklılaşma gösteren bir nöroendokrin tümördür. Çoğunlukla tanı anında ileri evrede bulunurken klinik seyri; erken dönemde uzak metastaz yapma eğilimi, başlangıç tedavisine karşı hızlı ve güçlü bir yanıt ile karakterizedir. Ancak hastaların büyük kısmında, başlangıçtaki tedaviye rağmen, zamanla kemoterapiye dirençli hastalık gelişir ve nüks sık görülür (57). Lezyonların büyük çoğunluğu hilus ya da perihilar bölgelerde lokalize olurken, yalnızca küçük bir kısmı akciğerin periferal bölgelerinde yer alır (58).

Işık mikroskobunda; küçük boyutlu, yuvarlak ya da iğsi biçimli hücreler, az sitoplazma, ince granüler yapıda nükleer kromatin ve belirgin olmayan nükleoller ile tanımlanır. Nekroz yaygın olup genellikle geniş alanları kapsar. Ortalama mitoz sayısı 2 mm²'lik bir alanda 80'e kadar ulaşabilir. Tümör genellikle diffüz tabakalar şeklinde büyür; fakat rozet yapıları, palisatik dizilimler, organoid yuvalar, şeritler ve nadiren tübüler ya da duktal görünümler izlenebilir. KHAK tanısı küçük biyopsi ve sitolojik örneklerle güvenilir biçimde konulabilir; bazı olgularda sitoloji, biyopsiden daha yüksek tanı değeri taşıyabilir. Biyopsilerde en değerli tanı aracı, kaliteli hazırlanmış hematoksilen-eozin (H&E) boyamasıdır (37,59).

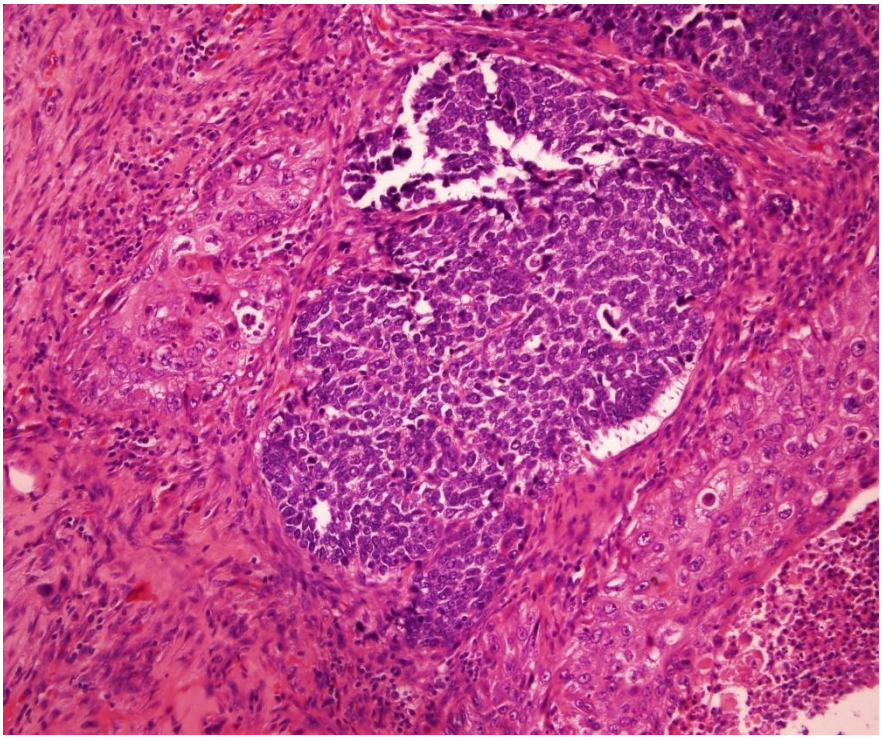
KHAK vakalarının büyük bir kısmında, tümör baskılayıcı genler olan TP53 ve RB1'in kodladığı p53 ve RB proteinlerinin eşzamanlı olarak işlev kaybına uğradığı gözlemlenmektedir (60).



Şekil 3: KHAK, Yaygın nekroz içeren, belirgin ezilme artefaktı gösteren, küçük, hiperkromatik hücrelerden oluşan tümör örneği.

Kombine KHAK küçük hücreli akciğer karsinomu komponentine ek olarak küçük hücreli dışı karsinom (KHDAK) komponenti içeren tümörlerdir. En sık eşlik eden KHDAK alt tipleri; Adenokarsinom, SHK ve büyük hücreli karsinomdur. 2021

WHO sınıflaması bu tümörleri “Kombine KHAK” olarak tanımlar ve küçük hücreli morfolojiye sahip ana komponentin yanında KHDAK komponenti varlığını tanı için yeterli kabul eder. Genellikle ileri yaş ve sigara öyküsü ile ilişkilidir. Erkeklerde daha sık görülür. Kombine KHAK, saf KHAK’ye göre daha dirençli ve agresif seyirli olabilir. KHDAK komponenti tedaviye farklı yanıtlar verebilir. EGFR mutasyonlu adenokarsinomlarda EGFR inhibitörü sonrası KHAK fenotipine dönüş izlenebilir (2,61).



Şekil 4: Kombine KHAK, Çevrede SHK alanları, ortada küçük hiperkroamtik alanlardan oluşan KHAK alanları.

2.7.4. Diğer Tümörler

2.7.4.1. Pleomorfik Karsinom: Akciğer pleomorfik karsinomu, dünya genelinde tüm akciğer tümörlerinin yaklaşık %0,4–1,6'sını oluşturmasına rağmen özellikle agresif seyreden nadir bir KHDAK alt tipidir. Pleomorfik karsinomlar ≥ %10 spindle (ipliksi) veya dev hücre bileşeni içermeli ve genellikle cerrahi rezeksiyon, erken evrede belirgin sağkalım avantajı sunarken; ileri evrelerde kemoterapi yanıtı oldukça sınırlı kalmaktadır (62). Literatürde 461 hastayı içeren çalışmada, tanı anındaki median hastalık süresi yaklaşık 9 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise yaklaşık %23 olarak bildirilmiştir (63).

2.7.4.2. Büyük Hücreli Karsinom: Akciğer büyük hücreli karsinomu (BHK), KHDAK içinde nadir görülen, histolojik olarak belirgin glandüler veya skuamöz farklılaşma göstermeyen, iri ve poligonal hücrelerden oluşan bir alt tiptir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %2–3'ünü oluşturur ve genellikle ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara öyküsü ile ilişkilidir (64). Klinik olarak agresif seyirli olup, prognozu adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi diğer KHDAK alt tiplerine göre belirgin şekilde daha kötüdür; 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %15–25, medyan yaşam süresi ise 8–35 ay arasında bildirilmiştir (64,65). Erken evrede cerrahi tedavi sağkalımı artırabilse de ileri evrelerde kemoterapi ve sistemik tedavilere yanıt genellikle sınırlı kalmaktadır (65). Bu nedenle BHK, nadir görülmesine rağmen biyolojik olarak agresif doğası nedeniyle klinik açıdan önem taşıyan bir KHDAK alt tipidir.

2.8. AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KULLANIMI

Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması, morfolojik özelliklerin yanı sıra immünhistokimyasal belirteçlerin doğru ve yerinde kullanımı ile mümkün olmaktadır. İmmünfenotipleme, özellikle kötü diferansiye tümörlerde, küçük biyopsi örneklerinde ve metastatik lezyonlarda ayırıcı tanı için vazgeçilmezdir. Belirteçler,

tümör hücrelerinin diferansiyasyon yönünü belirlemenin yanı sıra prognostik ve prediktif bilgiler de sağlayabilir.

2.8.1. Adenokarsinom Belirteçleri

Adenokarsinom, KHDAK'ların en sık görülen alt tipidir. Tanıda yardımcı belirteçler şunlardır:

TTF-1: Akciğer adenokarsinomlarında yüksek sensitiviteye sahiptir (%70-80); tiroid kaynaklı tümörlerde de pozitiflik gösterebilir.

Napsin A (NAPSA): Adenokarsinomlara özgü sitoplazmik granular pozitiflik gösterir; TTF-1 ile birlikte kullanıldığında tanı değeri artar.

CK7 (Sitokeratin 7): Adenokarsinomlarda CK7 pozitif, CK20 negatif boyanma paterni tipiktir.

MUC1 / MUC5AC: Musinöz varyantların saptanmasında yardımcı olabilir (66).

2.8.2. Skuamöz Hücreli Karsinom Belirteçleri

p40: ΔNp63 izoformuna özgüdür ve skuamöz diferansiyasyonu en spesifik şekilde gösteren belirteçtir.

p63: p40'a benzer şekilde skuamöz diferansiyasyonu gösterir ancak daha az spesifiktir.

CK5/6: Yüzey epiteli kaynaklı tümörlerde pozitiflik gösterir; p40 ile birlikte tanı gücü artar.

Desmoglein-3: Yeni nesil skuamöz belirteçler arasında yer alır; bazı çalışmalarda yüksek sensitivite ve spesifite bildirilmiştir (67).

2.8.3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) Belirteçleri

KHAK, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, yüksek dereceli ve agresif bir tümördür.

Sinaptofizin, kromogranin A, CD56 (NCAM): Nöroendokrin markerlar olarak tanıda kullanılır; en az iki tanesinin pozitif olması KHAK tanısını destekler.

TTF-1: KHAK'lerin %90'ında pozitif; adenokarsinomlarla ayırıcı tanıda napsin negatifliği önemlidir.
INSM1 (Insulinoma-associated protein 1): Yeni nöroendokrin belirteç; KHAK ve BHNEK'de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.
Ki-67: Proliferasyon indeksi>%80 olması KHAK lehine güçlü bulgudur (68).

2.8.4. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (BHNEK) Belirteçleri

Sinaptofizin, Kromogranin A, INSM1: Nöroendokrin komponentin gösterilmesinde kullanılır.
Ki-67 ile yüksek proliferasyon indeksi (>50%) saptanır.

TTF-1, Olguların yaklaşık %40-50'sinde pozitif olabilir (69).

2.8.5. Mezotelyoma Ayırıcı Tanısında Kullanılan Belirteçler

Mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında immünpanel çok önemlidir.
Mezotelyoma için pozitif: Kalretinin, WT-1, D2-40, BAP1 kaybı.
Adenokarsinom için pozitif: TTF-1, Napsin A, Ber-EP4, MOC31.
BAP1 İmmünohistokimyası: Nükleer kaybı, malign mezotelyoma için tanı koydurucudur (özellikle epiteloid tipte) (70).

2.8.6. Metastatik Tümör Ayırıcı Tanısında Kullanılan Belirteçler

Akciğere metastaz yapan tümörlerde primer odak ayırımı için geniş İHK paneli gerekir.
CK7/CK20 paneli: Mide, kolon, meme gibi organlardan metastazlarda ayırıcı tanı için kullanılır.
CDX2: Gastrointestinal sistem kaynaklı metastazları gösterir.
GATA3: Meme ve ürotelyal kaynaklı metastazlar için kullanılır.
PAX8: Renal, tiroid ve Müllerian tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılır (71).

2.8.7. RB1 ve pRb: Hücre Döngüsü, Tümör Biyolojisi ve Patolojik Önemi

RB1 (retinoblastoma 1) geni, insan genomunun 13q14.2 lokasyonunda yer alan ve hücre proliferasyonunun kontrolünde görevli olan önemli bir tümör baskılayıcı gendir. Bu genin ürünü olan pRb (retinoblastom proteini), hücre döngüsünde özellikle G1-S geçişini düzenleyen kritik bir moleküldür. PRb, normalde hipofosforile haldeyken E2F transkripsiyon faktörleri ile bağ kurarak hücre döngüsünü baskılar. Ancak pRb'nin CDK4/6–siklin D kompleksi tarafından fosforilasyonu sonrası E2F serbest kalır ve DNA sentezi başlar. Bu mekanizma, hücre çoğalmasını kontrol altında tutan temel bir denge sistemidir (72,73).

Bu genin en temel görevi, hücre döngüsünün G1 fazında duraklatılmasını sağlamaktır. Bunu E2F ailesine ait transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek yapar. Normal koşullarda hipofosforile pRB, E2F ile bağlanarak hücrenin S fazına geçmesini engeller. Ancak RB1 kaybı ya da pRB'nin fonksiyonunu yitirmesi, bu kontrolü ortadan kaldırır ve hücrelerin kontrolsüz şekilde bölünmesine zemin hazırlar. PRb aynı zamanda hücresel farklılaşmayı destekleyen transkripsiyonel programları da düzenler. Farklılaşmanın sağlanamadığı hücrelerde tümöral dönüşüm riski artmaktadır. Ayrıca pRb, bazı bağlamlarda hücreleri apoptoza yönlendiren bir rol de oynar ve bu mekanizma aracılığıyla hasar gören ya da kontrolsüz bölünen hücrelerin eliminasyonunu sağlar.

PRb'nin kromatin yapısını düzenleme kapasitesi sayesinde DNA replikasyonu sırasında oluşabilecek hataların baskılanması sağlanır. Ayrıca DNA hasar yanıtı süreçlerine de katkı sağlayarak kromozomal kararsızlıkların önüne geçer. Bu özellik, pRb kaybının neden olduğu genomik instabilitenin, kanser progresyonuna katkı sunduğunu göstermektedir.

Yeni araştırmalar, pRb'nin hücre metabolizması üzerinde de belirleyici etkileri olduğunu göstermektedir. Hücre büyümesi ve enerji dengesinin düzenlenmesinde pRb'nin E2F üzerinden glikolitik ve mitokondriyal gen ekspresyonunu kontrol ettiği

anlaşılmıştır. Bu metabolik yönlendirme, tümör hücrelerinin hayatta kalma ve çoğalma avantajı kazanmasına karşı bir bariyer oluşturur (72,74,75).

2.8.7.1. RB1 Fonksiyon Kaybı ve Tümör Gelişimi

RB1'in inaktivasyonu, çeşitli malignitelerde görülen yaygın bir olaydır ve "iki vuruş hipotezi" ile açıklanır. Kalıtsal olgularda bireyler ilk mutasyonu germline olarak taşır ve ikinci mutasyon somatik olarak gelişir. Bu durum, özellikle retinoblastom, osteosarkom, bazı meme kanserleri, mesane karsinomları, glioblastomlar ve KHAK gibi tümör tiplerinde izlenmektedir. Bu tümörlerde RB1 fonksiyonunun kaybı hücre döngüsünün denetimsiz şekilde ilerlemesine, genetik instabiliteye ve tümöral ilerlemeye katkı sağlar (72).

Patolojide RB1 kaybı, genellikle İHK yöntemle değerlendirilen pRb proteininin ekspresyonu ile dolaylı olarak ortaya konur. Normal koşullarda tümör hücre çekirdeklerinde pozitif boyanma gözlenirken, RB1 inaktivasyonu durumunda pRb boyanması kaybolur. Bu kayıp, birçok tümör tipinde tanısal ve prognostik değer taşır. KHAK ve diğer yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde pRb ekspresyonunun kaybı sık izlenir ve bu kayıp agresif klinik seyirle ilişkilidir. KHDAK'de de pRb kaybı, bazı çalışmalarda erken evre hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle adenokarsinom alt tipinde bu ilişki belirgin olabilir; ancak sonuçlar çelişkili olduğundan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

RB1 geninde meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikler sonucunda pRb ekspresyonu tümör dokularında tamamen kaybolabilir, azalabilir ya da heterojen biçimde dağılabilir. Bu durumlar İHK değerlendirme ile belirlenebilir ve prognostik bilgi sağlayabilir.

Tümör hücrelerinin çekirdeklerinde>%10 oranında pozitif nükleer pRb boyanması, RB1 geninin fonksiyonel olduğuna ve yapısal bir inaktivasyonun bulunmadığına işaret eder. Ekspresyon genellikle homojen ya da hafif heterojen, orta ila güçlü şiddette ve difüz çekirdek boyanması şeklinde gözlenir.

Normal dokular ya da benign komponentlerdeki pRb ekspresyonu tümörden farklılık gösterebileceği için pozitif iç kontrollerin (örneğin stromal fibroblastlar, endotelyal hücreler veya lenfoid hücreler) varlığı ile karşılaştırmalı değerlendirme yapılmalıdır.

PRb Ekspresyon Kaybı (Total Loss); tümör hücrelerinin tamamında nükleer pRb boyanmasının yokluğu ve buna eşlik eden stromal ya da inflamatuar hücrelerde pozitif iç kontrol saptanması durumunda, bu durum RB1 gen inaktivasyonu lehine değerlendirilir. Bu tür kayıplar özellikle KHAK, retinoblastom, yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar, triple negatif meme karsinomlarda sık gözlenmektedir

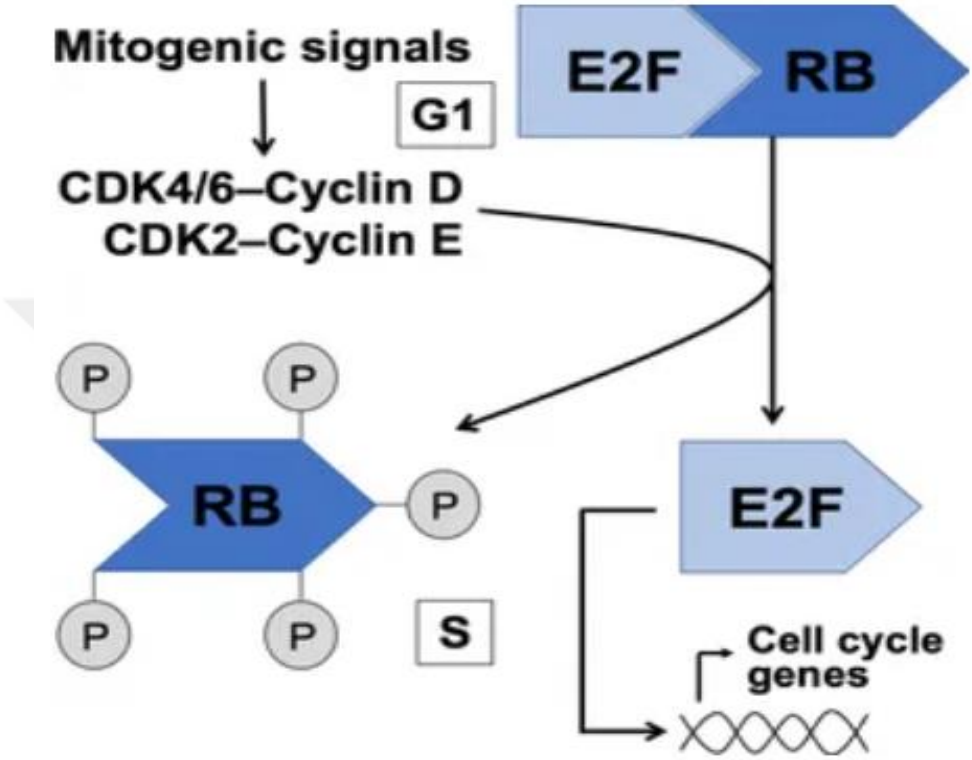
Parsiyel veya heterojen pRb ekspresyonu; tümör hücrelerinin %10–90'ında nükleer pRB pozitifliği tespit edilmesi, heterojen ekspresyon ya da klonal RB1 kaybı ile uyumlu olabilir. Bu durum, tümör içindeki klonal çeşitliliğin veya epigenetik regülasyonun bir sonucu olabilir.

Bu gibi olguların değerlendirilmesinde RB1 gen sekanslaması MLPA veya FISH ile delesyon analizi, MDM2 gen amplifikasyonu gibi analizler önerilir. Parsiyel ekspresyon gösteren olgularda, moleküler doğrulama tanı ve prognoz açısından değerli bilgiler sağlayabilir (76–78).

RB1 kaybı yalnızca tanısal bir unsur değil, aynı zamanda tedavi kararlarını etkileyen önemli bir biyobelirteçtir. Örneğin CDK4/6 inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar, yalnızca pRb fonksiyonu sağlam olan (pozitif) tümörlerde etkilidir. KHAK' da pRb ve p53'ün birlikte inaktive olması, bu tümör tipinin yüksek proliferatif kapasitesini ve tedaviye yanıt profilini açıklamaktadır. Moleküler olarak, RB1 kaybı ile birlikte sıklıkla genomik instabilite, epigenetik değişiklikler ve metastatik potansiyelde artış gözlenir (73).

Sonuç olarak RB1 geni ve pRb proteini, hücre çoğalmasının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bu moleküler aksın bozulması, birçok malignite için hem

tanısal hem de prognostik açıdan önem taşımaktadır. Patologlar için pRb immünohistokimyası, RB1 durumunun değerlendirilmesinde güvenilir bir araçtır. Ayrıca RB1 durumu, hedefe yönelik tedavi seçimlerinde de klinik yönlendirme sağlayan bir parametre hâline gelmiştir.



Şekil 5: G1'den S fazına geçişi kontrol eden RB-E2F yolu (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2024-01/16 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir (EK-3). Çalışma için gerekli bütçe, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince 2025/016 numaralı proje ile sağlandı. Olguların kullanım izni için Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Bilimsel Kurulu'ndan, 29.05.2024 tarihli 389207 sayılı karar ile onay alındı (EK 2).

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamızda Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği arşivinde 2019–2025 yılları arasında akciğerde nöroendokrin karsinom, nöroendokrin tümör, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), atipik ve tipik karsinoid tümör ile kombine KHAK-BHNEK tanısı almış olgular retrospektif olarak tarandı. Ayrıca, 2024–2025 yılları arasında tanı almış akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom olguları da çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait demografik veriler ve tümöre ilişkin patolojik parametreler arşiv kayıtlarından elde edildi.

Mikroskobik incelemede, tümörlerin histolojik tipleri yeniden değerlendirildi; belirlenmiş histolojik kriterler araştırıldı ve uygun şekilde skorlandı. Histolojik değerlendirme, güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Akciğer Tümörleri Sınıflaması'nda yer alan nöroendokrin neoplazi (NEN) tanı kriterleri esas alınarak yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı: 18 yaş üzeri olmak, tanı konulmasına ve immünohistokimyasal çalışma yapılmasına olanak sağlayacak şekilde tümör içeren parafin blokların bulunması, nöroendokrin tümör olduğu doğrulanmış olgularda en az bir nöroendokrin immünohistokimyasal belirteç (Sinaptofizin, Kromogranin A veya CD56) ile pozitiflik saptanması, primer pulmoner tümör tanısı almış olmak ve arşivde eksiksiz klinik ve histopatolojik bilgiye ulaşılabilir olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şu şekilde belirlendi: Tanıda kullanılan hematoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlara veya tümör dokusu içeren parafin bloklarına ulaşılamayan olgular, akciğer dışı kaynaklı metastatik nöroendokrin tümörler ve mevcut parafin bloklarda immünohistokimyasal analiz için yeterli tümör alanı bulunmayan olgular.

3.3. HİSTOLOJİK KRİTERLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Çalışmaya pRB antikor testi için 309 olgu dahil edilmiştir. Başlangıçta planlanan pRB immünohistokimyasal boyama, 60 olguda nöroendokrin morfolojinin yeterince belirgin olmaması, tümör alanının yetersizliği veya H&E preparatı ile parafin bloğuna ulaşılamaması gibi nedenlerle gerçekleştirilememiştir.

Tüm olgular, %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu ile fikse edilerek rutin doku takip protokolü ile işlenmiş parafin bloklardan elde edilen cerrahi eksizyon ve tru-cut biyopsi materyallerine ait kesitlerden oluşmaktadır. Preparatlar, iki patolog tarafından Olympus BX51 (Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm kesitler, 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması esas alınarak yeniden incelenmiş ve histolojik olarak gruplandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre

-130 küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK)

-26 büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK)

-8 atipik karsinoid (AK)

-10 tipik karsinoid(TK)

-29 adenokarsinom

-31 skuamöz hücreli karsinom (SHK)

çalışmaya dahil edilmiştir. On beş olgu histolojik açıdan herhangi bir özel gruba dahil edilmemiştir. Çalışma kapsamındaki 249 olguda yeterli tümör dokusu mevcut olduğundan pRB antikor boyaması uygulanmıştır.

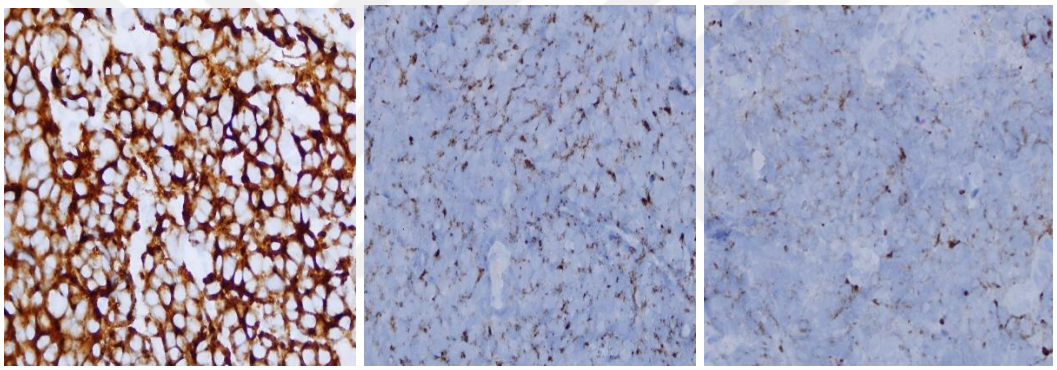
Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için hastaların yaşı, cerrahi eksizyon materyalinin tipi, tümör boyutu, lokalizasyonu, tümörün gelişim paterni, nekroz varlığı, mitoz sayısı, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) durumu ve sağkalım süreleri sistematik olarak kaydedildi. Nükleol belirginliği morfolojik olarak ayrıca değerlendirildi. Tümör boyutunun histopatolojik olarak belirlenemediği olgularda, bu bilgi ilgili radyolojik görüntüleme raporlarından temin edildi.

Tümör gelişim paternleri; diffüz, solid, nest (ada), trabeküler/kordonal, rozet ve sinsityal yapı gösteren örüntüler olarak sınıflandırıldı. Nükleer morfolojik özellikler, çekirdeğin yuvarlak/oval, iğsi ya da palizatlanma göstermesi, crush artefaktı, çekirdek molding'i ve apoptotik debris açısından değerlendirildi. Kromatin özellikleri tuz-biber kromatin, hiperkomatik ve veziküler kromatin olmak üzere ayrıldı. Sitoplazma özelliği; berrak, dar, orta ve geniş olarak, hücre boyutları ise küçük, orta ve büyük olarak tanımlandı.

Prognostik faktörler kapsamında; mitotik aktivite (mitoz sayısı), Ki-67 proliferasyon indeksi ve nekroz varlığı temel alınarak değerlendirme yapıldı. Ayrıca gelişim paternlerinden diffüz, solid, nest, trabekül, kordon ve rozet oluşumları ile; nükleer morfolojik özelliklerden palizatlanma, molding, crush ve apoptotik debris;

kromatin yapısı bakımından tuz-biber kromatin, sitoplazma yönünden ise granüler içerik ve nükleol belirginliği analiz edilen değişkenler arasında yer aldı.

İmmünohistokimyasal analizlerde kullanılan antikorlar arasında kromogranin, sinaptofizin, CD56, TTF-1, PanCK, P40, Napsin-A ve CK7 yer aldı. Bu belirteçlerin pozitifliği, %1 ve üzerinde nükleer ya da sitoplazmik boyanma göstermeleri durumunda pozitif olarak değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, en yoğun boyanan (hot spot) alanda 100 tümör hücresi sayılarak hesaplandı. Kromogranin ve sinaptofizin için sitoplazmik boyanma yoğunluğu ve yüzdesi ayrıca kaydedildi. CK7 ve PanCK değerlendirmesinde, tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında boyanma saptanması durumunda yaygın, %50'den azında görülmesi hâlinde ise fokal boyanma olarak tanımlandı.



Şekil 6: Kromogranin sırasıyla yaygın kuvvetli, orta, zayıf şiddette boyanma gösteren tümör örnekleri.

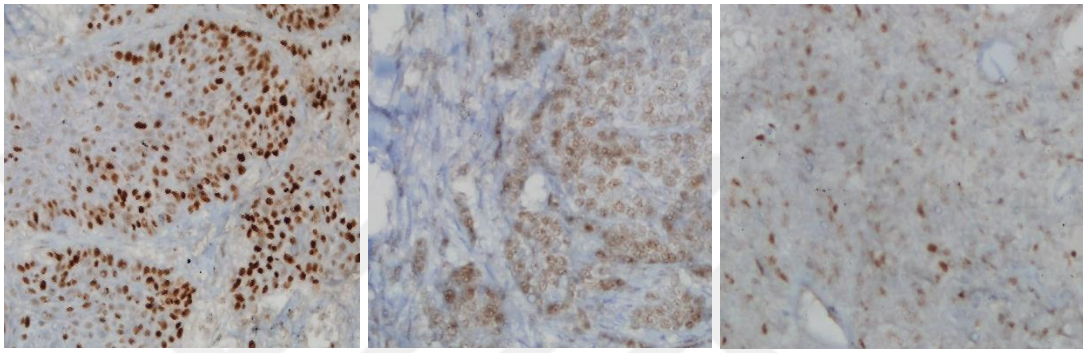
3.3.YÖNTEM

Seçilen olgulara ait lamlar arşivden temin edilerek tümör alanları ışık mikroskobu ile incelendi. PRb immünohistokimyasal çalışması için, H&E boyalı preparatlarla tümör alanları işaretlenerek parafin blokları seçildi. Tercihen daha önce Kromogranin, Sinaptofizin ve TTF-1 çalışılmış bloklar kullanıldı. Çalışmamızda TTF-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 için toplamda sırasıyla 179, 184, 186 ve 124 olgu değerlendirildi. Yine 174 olguda mitoz sayısı, 170 olguda ise Kİ-67 proliferasyon indeksi belirlenerek çalışmaya dahil edildi. Çalışma için seçilen bloklardan, immünohistokimya uygulaması amacıyla 3–4 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak pozitif yüklü lamlar üzerine yerleştirildi. Hazırlanan lamlar 40°C'de etüvde 12 saat süreyle bekletildi.

İmmünohistokimyasal boyamanın standardizasyonu için kontrol dokuları kullanıldı. Normal insan tonsil dokusu ve kolon adenokarsinomu, pRb'nin nükleer ekspresyon gösterdiği dokular olmaları nedeniyle pozitif kontrol olarak seçildi. Bu kontrol dokuları kullanılarak antikorların uygun dilüsyon oranları belirlendi ve boyama koşulları optimize edildi. PRb boyaması, Zeta firmasına ait 1F8 klonlu mouse monoklonal antikor (1/100 dilüsyon) kullanılarak gerçekleştirildi. Boyama işlemleri, VentanaBenchmark Ultra otomatik IHC/ISH cihazında, Ultraview Universal DAB Detection Kit ile üretici protokolüne uygun şekilde tamamlandı.

Çalışmamızda pRb, TTF-1, P40, Napsin-A ve nöroendokrin belirteçler (Kromogranin-A, Sinaptofizin ve CD56) için boyanma yoğunluğu zayıf, orta ve kuvvetli olmak üzere üç düzeyde değerlendirildi. Skorlama için H-skor yöntemi kullanıldı. Bu yöntem kapsamında, boyanma yoğunluğu (yok=0, zayıf=1, orta=2, kuvvetli=3) ile boyanan hücre yüzdesi (1–100%) çarpılarak her örnek için H-skoru hesaplandı. Elde edilen skorlar 0 ile 300 arasında değişmektedir.

Her bir belirteç (Sinaptofizin, Kromogranin-A, CD56 ve TTF-1) için pozitif hücre yüzdeleri ve boyanma yoğunlukları ayrı ayrı kaydedildi. Tümörler, pRb ekspresyon durumuna göre pozitif ve negatif olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Belirlenen bu parametrelerin farklı tümör gruplarındaki dağılımları incelendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca pRb ekspresyonu ile nöroendokrin belirteçlerin ekspresyon düzeyleri arasındaki olası ilişkiler analiz edilerek kaydedildi.



Şekil 7: Çalışmamızda pRb' nin sırasıyla kuvvetli, orta, zayıf şiddette nükleer boyanma gösteren tümör örnekleri.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testiyle, varyansların homojenliği ise Levene testiyle değerlendirilmiştir. Dağılım durumuna bağlı olarak, kesikli sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ya ortalama ± standart sapma biçiminde ya da normallik varsayımı sağlanmadığında medyan (minimum maksimum) veya medyan (25. yüzdelik 75. yüzdelik) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) biçiminde raporlanmıştır.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, veriler parametrik test varsayımlarını karşıladığında Student's t testi kullanılmıştır. Normal dağılım ya da varyans homojenliği koşullarından en az biri sağlanmadığında ise bağımsız grup sayısı iki

olduğunda Mann-Whitney U testi üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması gerektiğinde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi anlamlı çıktığında farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Dunn Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenlerde genel olarak Pearson'un $\chi 2$ testi kullanılmıştır. Ancak 2×2 çapraz tablolarında hücrelerin beklenen frekanslarının en az dörtte birinin 5'ten düşük olduğu durumlarda analizler Fisher'in exact testiyle yapılmıştır. Beklenen frekansların 5-25 arasında kaldığı aynı tür tablolarda Süreklilik düzeltmeli $\chi 2$ testi; daha fazla kategori içeren (RxC) tablolarda veya frekansların yetersiz olduğu durumlarda ise Fisher FreemanHalton testi uygun görülmüştür.

Kesikli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin önemliliği ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi ve önemlilik düzeyleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. TTF 1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve pRb antikorlarının tamamının çalışılabildiği örneklemde, dörtlü nöroendokrin belirteç kombinasyonları temelinde pRb pozitifliğinin tesadüfi olarak %50 olasılıkla görülüp görülmediğini sınamak üzere Binom testi uygulanmıştır; böylece pRb ekspresyonunun beklenen düzeyin anlamlı biçimde altında mı yoksa üstünde mi yer aldığı araştırılmıştır.

NEK olgularında, alt tipler ve pRb ekspresyonuna göre genel sağkalım düzeyleri Kaplan Meier yöntemiyle elde edilen eğriler üzerinde Log Rank testiyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca 6 aylık, 1 yıllık ve 2 yıllık kümülatif sağkalım oranları, ortalama beklenen yaşam süresi ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yürütülmüştür. Analizlerde iki yönlü anlamlılık esas alınmış, aksi belirtilmedikçe $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda tip I hata olasılığını azaltmak amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. GENEL

Mevcut çalışmada yaşları 24 ile 87 arasında değişen toplam 189 akciğer nöroendokrin neoplazisine ilişkin veriler incelenmiştir. Olguların 18'si (%9,5) nöroendokrin tümör (NET), 171'i (%90,5) ise nöroendokrin karsinom (NEK) olarak sınıflandırılmıştır. Tüm serinin ortalama yaşı 65,4±9,9 yıl olup hastaların, 146'sı (%77,2) erkek, 43'ü (%22,8) kadındır.

Adenokarsinom (29 adet) ve skuamöz hücreli akciğer karsinomu'ndan (31 adet) ise toplam 60 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşı 35-95 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 66,0±10,8 yıldır. Hasta grubunun %81,7'sini (n=49) erkekler, %18,3'ünü (n=11) kadınlar oluşturmaktadır.

4.1.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Tablo 5'te olguların histolojik alt tiplerine göre demografik verileri ve tümöre ilişkin özellikleri sunulmaktadır. Alt tipi belirlenen NET olgularının 10'u (%55,6) tipik karsinoid, 8'i (%44,4) atipik karsinoid olarak tanımlanmıştır. Histolojik alt tipi saptanan NEK olgularının 130'u (%76,0) KHAK, 26'sı (%15,2) BHNEK olup 15 olguda (%8,8) alt tip belirlenememiştir.

Tablo 5. Olguların histolojik alt tiplerine göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular

	Tüm olgular (n=189)	**Nöroendokrin tümör (n=18)**	**Nöroendokrin karsinom (n=171)**
Yaş (yıl) *	65,4±9,9	59,0±10,7	66,1±9,6
Yaş aralığı (yıl)	24-87	42-79	24-87
Cinsiyet			
Kadın	43 (%22,8)	7 (%38,9)	36 (%21,1)
Erkek	146 (%77,2)	11 (%61,1)	135 (%78,9)
Örnekleme şekli			
Biyopsi	152 (%80,4)	3 (%16,7)	149 (%87,1)
Cerrahi rezeksiyon	37 (%19,6)	15 (%83,3)	22 (%12,9)
Biyopsi yeri			
Primer doku	135 (%71,4)	18 (%100,0)	117 (%68,4)
Metastatik doku	54 (%28,6)	0 (%0,0)	54 (%31,6)
Metastaz odağı			
Karaciğer	10 (%5,3)	-	10 (%5,8)
Beyin	7 (%3,7)	-	7 (%4,1)
Lenf nodu	18 (%9,5)	-	18 (%10,5)
Kemik	6 (%3,2)	-	6 (%3,5)
Diğer	13 (%6,9)	-	13 (%7,6)
Tümor lokalizasyonu			
Sol akciğer	64 (%43,0)	5 (%27,8)	59 (%45,0)
Sağ akciğer	85 (%57,0)	13 (%72,2)	72 (%55,0)
Lokalizasyon			
Santral	54 (%53,5)	5 (%33,3)	49 (%57,0)
Perifer	47 (%46,5)	10 (%66,7)	37 (%43,0)
Tümor boyutu (mm) **	36,5 (1,0-155,0)	15,0 (6,0-55,0)	41,5 (1,0-155,0)
Histolojik alt tip			
Tipik karsinoid	-	10 (%55,6)	-
Atipik karsinoid	-	8 (%44,4)	-
KHAK	-	-	130 (%76,0)
BNEK	-	-	26 (%15,2)
Sınıflandırılamayan	-	-	15 (%8,8)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

4.1.2. Histopatolojik Bulgular

Tablo 6 akciğer NEN'lerin makroskopik paternleri ve diğer morfolojik parametrelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri; Tablo 7 ise tüm örneklemde ve NET-

NEK alt gruplarında immünohistokimyasal boyanma bulgularını özetlemektedir. Bu verilerin ayrıntılı analizi Tablo 8 ve Tablo 9'da genişletilmiştir.

Tablo 6.Olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin istatistikler

	Tüm olgular (n=189)	**NET (n=18)**	**NEK (n=171)**
Patern özellikleri			
Diffuz patern	122 (%64,6)	7 (%38,9)	115 (%67,3)
Solid patern	39 (%20,6)	8 (%44,4)	31 (%18,1)
Nestpatern	49 (%25,9)	7 (%38,9)	42 (%24,6)
Organoid patern	38 (%20,1)	5 (%27,8)	33 (%19,3)
Rozet patern	43 (%22,8)	10 (%55,6)	33 (%19,3)
Trabekül patern	39 (%20,6)	10 (%55,6)	29 (%17,0)
Sinsityal patern	4 (%2,1)	3 (%16,7)	1 (%0,6)
Nükleusta iğsilenme	55 (%29,1)	9 (%50,0)	46 (%26,9)
Ezilme artefaktı	125 (%66,1)	0 (%0,0)	125 (%73,1)
Yuvarlak oval nükleus	141 (%74,6)	18 (%100,0)	123 (%71,9)
Apoptotik debris	101 (%53,4)	0 (%0,0)	101 (%59,1)
Kromatin özellik			
Tuz biber	28 (%14,8)	13 (%72,2)	15 (%8,8)
Hiperkromazi	141 (%74,6)	4 (%22,2)	137 (%74,6)
Veziküler	20 (%10,6)	1 (%5,6)	19 (%11,1)
Sitoplazma			
Dar	125 (%66,1)	2 (%11,1)	123 (%71,9)
Geniş	25 (%13,2)	5 (%27,8)	20 (%11,7)
Berrak	1 (%0,5)	1 (%5,6)	0 (%0,0)
Orta	38 (%20,1)	10 (%55,6)	28 (%16,4)
Hücre boyutu			
Küçük	93 (%65,0)	4 (%50,0)	89 (%65,9)
Orta	40 (%28,0)	3 (%37,5)	37 (%27,4)
Büyük	10 (%7,0)	1 (%12,5)	9 (%6,7)
Nükleol belirginlik	32 (%16,9)	0 (%0,0)	32 (%18,7)
Mitoz sayısı *	25 (0-160)	1 (0-10)	27 (5-160)
Nekroz			
Yok	57 (%32,8)	17 (%94,4)	40 (%25,6)
Fokal	24 (%13,8)	1 (%5,6)	23 (%14,7)
Yaygın	93 (%53,4)	0 (%0,0)	93 (%59,6)
Tümör çevresi stroma			
Yok	12 (%8,5)	0 (%0,0)	12 (%9,4)
Fibrozis	73 (%51,8)	9 (%64,3)	64 (%50,4)
Desmoplastik	21 (%14,9)	1 (%7,1)	20 (%15,7)
Dar	35 (%24,8)	4 (%28,6)	31 (%24,4)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 7. Nöroendokrin neoplazi olgularının boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	Tüm olgular (n=189)	**Nöroendokrin tümör (n=18)**	**Nöroendokrin karsinom (n=171)**
TTF 1			
Boyanma yok	36 (%20,1)	5 (%35,7)	31 (%18,8)
Boyanma var	143 (%79,9)	9 (%64,3)	134 (%81,2)
TTF1 boyanma yüzdesi *	100,0 (5,0-100,0)	100,0 (60,0-100,0)	100,0 (5,0-100,0)
TTF1 boyanma kuvveti			
Zayıf	6 (%4,2)	0 (%0,0)	6 (%4,5)
Orta	20 (%14,0)	3 (%33,3)	17 (%12,7)
Kuvvetli	117 (%81,8)	6 (%66,7)	111 (%82,8)
TTF1 H skor **	300,0 (60,0-300,0)	180,0 (0,0-300,0)	300,0 (95,0-300,0)
Kromogranin			
Boyanma yok	29 (%15,8)	0 (%0,0)	29 (%17,4)
Boyanma var	155 (%84,2)	17 (%100,0)	138 (%82,6)
Kromogranin boyanma yüzdesi *	90,0 (5,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	90,0 (5,0-100,0)
Kromogranin boyanma kuvveti			
Zayıf	42 (%27,1)	1 (%5,9)	41 (%29,7)
Orta	66 (%42,6)	1 (%5,9)	65 (%47,1)
Kuvvetli	47 (%30,3)	15 (%88,2)	32 (%23,2)
Kromogranin boyanma paterni			
Membranöz	52 (%35,4)	12 (%70,6)	40 (%30,8)
Dot-like	62 (%42,2)	0 (%0,0)	62 (%47,7)
Sitoplazmik	33 (%22,4)	5 (%29,4)	28 (%21,5)
Kromogranin H skor **	160,0 (62,5-230,0)	300,0 (300,0-300,0)	160,0 (50,0-200,0)
Sinaptofizin			
Boyanma yok	19 (%10,2)	0 (%0,0)	19 (%11,2)
Boyanma var	167 (%89,8)	17 (%100,0)	150 (%88,8)
Sinaptofizin boyanma yüzdesi *	95,0 (5,0-100,0)	100,0 (70,0-100,0)	90,0 (5,0-100,0)
Sinaptofizin boyanma kuvveti			
Zayıf	93 (%55,7)	8 (%47,1)	85 (%56,7)
Orta	61 (%36,5)	6 (%35,3)	55 (%36,7)
Kuvvetli	13 (%7,8)	3 (%17,6)	10 (%6,7)
Sinaptofizin boyanma paterni			
Membranöz	86 (%52,8)	10 (%58,8)	76 (%52,1)
Dot-like	43 (%26,4)	2 (%11,8)	41 (%28,1)

Sitoplazmik	34 (%20,9)	5 (%29,4)	29 (%19,9)
Sinaptofizin H skor **	95,0 (70,0-190,0)	190,0 (100,0-200,0)	95,0 (70,0-190,0)
CD56			
Boyanma yok	6 (%4,8)	0 (%0,0)	6 (%5,3)
Boyanma var	118 (%95,2)	11 (%100,0)	107 (%94,7)
CD56 boyanma yüzdesi *	100,0 (5,0-100,0)	100,0 (30,0-100,0)	100,0 (5,0-100,0)
CD56 boyanma kuvveti			
Zayıf	13 (%11,0)	2 (%18,2)	11 (%10,3)
Orta	30 (%25,4)	2 (%18,2)	28 (%26,2)
Kuvvetli	75 (%63,6)	7 (%63,6)	68 (%63,6)
CD56 boyanma paterni			
Membranöz	97 (%85,8)	11 (%100,0)	86 (%84,3)
Dot-like	7 (%6,2)	0 (%0,0)	7 (%6,9)
Sitoplazmik	9 (%8,0)	0 (%0,0)	9 (%8,8)
CD56 H skor **	300,0 (180,0-300,0)	300,0 (180,0-300,0)	300,0 (180,0-300,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (minimum-maksimum) veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi.

Tablo 8. Olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı

	Tüm NE olgular (n=189)	**Nöroendokrin tümör (n=18)**	**Nöroendokrin karsinom (n=171)**
PANCK			
Boyanma yok	9 (%8,5)	2 (%20,0)	7 (%7,3)
Boyanma var	97 (%91,5)	8 (%80,0)	89 (%92,7)
PANCK boyanma yaygınlığı			
Fokal	29 (%29,9)	4 (%50,0)	25 (%28,1)
Yaygın	68 (%70,1)	4 (%50,0)	64 (%71,9)
PANCK boyanma kuvveti			
Zayıf	73 (%75,3)	5 (%62,5)	68 (%76,4)
Kuvvetli	24 (%24,7)	3 (%37,5)	21 (%23,6)
PANCK boyanma şekli			
Membranöz	19 (%19,6)	3 (%37,5)	16 (%18,0)
Dot-like	60 (%61,9)	5 (%62,5)	55 (%61,8)
Her ikisi	18 (%18,6)	0 (%0,0)	18 (%20,2)
CK7			
Boyanma yok	18 (%22,8)	2 (%33,3)	16 (%21,9)
Boyanma var	61 (%77,2)	4 (%66,7)	57 (%78,1)
CK7 boyanma yaygınlığı			
Fokal	8 (%13,1)	1 (%25,0)	7 (%12,3)
Yaygın	53 (%86,9)	3 (%75,0)	50 (%87,7)
CK7 boyanma kuvveti			
Zayıf	11 (%18,0)	1 (%25,0)	10 (%17,5)
Kuvvetli	50 (%82,0)	3 (%75,0)	47 (%82,5)
Ki-67 *	80,0 (1,0-100,0)	5,0 (1,0-20,0)	90,0 (30,0-100,0)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi

Tablo 9. Olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı

	Tüm olgular (n=189)	**Nöroendokrin tümör (n=18)**	**Nöroendokrin Ca (n=171)**
PRb			
Boyanma yok	141 (%74,6)	4 (%22,2)	137 (%80,1)
Boyanma var	48 (%25,4)	14 (%77,8)	34 (%19,9)
PRb boyanma yüzdesi *	5,0 (1,0-95,0)	7,5 (1,0-95,0)	5,0 (1,0-60,0)
PRb boyanma kuvveti			
Zayıf	35 (%72,9)	9 (%64,3)	26 (%76,5)
Orta	11 (%22,9)	4 (%28,6)	7 (%20,6)
Kuvvetli	2 (%4,2)	1 (%7,1)	1 (%2,9)
PRb H skor **	0,0 (0,0-1,0)	5,0 (0,75-45,0)	0,0 (0,0-0,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (minimum-maksimum) veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi.

Tablo 10-11 KHAK ve BHNEK gruplarında sınıflandırılamayan NEK alt tipine göre TTF-1 ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,018); bu farkın kaynağı, sınıflandırılamayan olgulara kıyasla KHAK tanısı alan olgularda TTF-1 pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlenmesidir (p=0,008). Benzer şekilde, TTF-1 H-skoru açısından da gruplar arasında anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tablo 10. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	KHAK	BHNEK	Sınıflandırılamayan	p-değeri
TTF 1				**0,018**[A]
Boyanma yok	19 (%15,2)[a]	5 (%20,0)	7 (%46,7)[a]	
Boyanma var	106 (%84,8)[a]	20 (%80,0)	8 (%53,3)[a]	
TTF1 H skor *	300 (180-300)[a]	210 (25-300)	5 (0-300)[a]	**<0,001**[B]
Kromogranin				0,104[A]
Boyanma yok	18 (%14,1)	7 (%28,0)	4 (%28,6)	
Boyanma var	110 (%85,9)	18 (%72,0)	10 (%71,4)	
Kromogranin boyanma paterni				**0,048**[A]
Membranöz	28 (%25,9)[b]	8 (%66,7)[b]	4 (%40,0)	
Dot-like	55 (%50,9)[b]	2 (%16,7)[b]	5 (%50,0)	
Sitoplazmik	25 (%23,1)	2 (%16,7)	1 (%10,0)	
Kromogranin H skor *	160 (60-200)	150 (0-285)	90 (0-210)	0,744[B]
Sinaptofizin				**0,015**[A]
Boyanma yok	10 (%7,8)[b]	7 (%26,9)[b]	2 (%14,3)	
Boyanma var	119 (%92,2)[b]	19 (%73,1)[b]	12 (%85,7)	
Sinaptofizin boyanma paterni				0,396[A]
Membranöz	59 (%49,6)	9 (%60,0)	8 (%66,7)	
Dot-like	34 (%28,6)	3 (%20,0)	4 (%33,3)	
Sitoplazmik	26 (%21,8)	3 (%20,0)	-	
Sinaptofizin H skor *	95 (70-190)	97,5 (0-200)	95 (54-185)	0,982[B]
CD56				0,060[A]
Boyanma yok	4 (%4,8)	0 (%0,0)	2 (%25,0)	
Boyanma var	80 (%95,2)	21 (%100,0)	6 (%75,0)	
CD56 boyanma paterni				0,518[A]
Membranöz	65 (%82,3)	15 (%88,2)	6 (%100,0)	
Dot-like	5 (%6,3)	2 (%11,8)	0 (%0,0)	
Sitoplazmik	9 (%11,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

CD56 H skor *	300 (190-300)	200 (140-300)	285 (45-300)	0,109[B]
PRb				**<0,001** [C]
Boyanma yok	112 (%86,2)[b]	14 (%53,8)[b]	11 (%73,3)	
Boyanma var	18 (%13,8)[b]	12 (%46,2)[b]	4 (%26,7)	
PRb H skor *	0 (0-0)[b]	0 (0-10)[b]	0 (0-1)	**<0,001** [B]

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Fisher FreemanHalton testi, [B]Kruskal Wallis testi, [C] Pearson'un χ^2 testi. [a] KHAK grubu ile Sınıflandırılamayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), [b] KHAK grubu ile BHNEK grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 11. Nöroendokrin karsinom alt tiplerine göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı

	KHAK	BHNEK	Sınıflandırılamayan	p-değeri
PANCK				>0,999[A]
Boyanma yok	7 (%8,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Boyanma var	73 (%91,3)	8 (%100,0)	8 (%100,0)	
PANCK boyanma yaygınlığı				>0,999[A]
Fokal	21 (%28,8)	2 (%25,0)	2 (%25,0)	
Yaygın	52 (%71,2)	6 (%75,0)	6 (%75,0)	
PANCK boyanma kuvveti				**<0,001**[A]
Zayıf	61 (%83,6)[a]	2 (%25,0)[a]	5 (%62,5)	
Kuvvetli	12 (%16,4)[a]	6 (%75,0)[a]	3 (%37,5)	
PANCK boyanma şekli				**0,005**[A]
Membranöz	8 (%11,0)[a,b]	4 (%50,0)[a]	4 (%50,0)[b]	
Dot-like	50 (%68,5)[b]	3 (%37,5)	2 (%25,0)[b]	
Her ikisi	15 (%20,5)	1 (%12,5)	2 (%25,0)	
CK7				0,302[A]
Boyanma yok	10 (%22,2)	2 (%11,8)	4 (%36,4)	
Boyanma var	35 (%77,8)	15 (%88,2)	7 (%63,6)	
CK7 boyanma yaygınlığı				0,219[A]
Fokal	6 (%17,1)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	
Yaygın	29 (%82,9)	15 (%100,0)	6 (%85,7)	
CK7 boyanma kuvveti				0,766[A]
Zayıf	6 (%17,1)	2 (%13,3)	2 (%28,6)	
Kuvvetli	29 (%82,9)	13 (%86,7)	5 (%71,4)	
Ki-67 *	90 (30-100)[a]	70 (40-95)[a]	75 (40-100)	**<0,003**[B]

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Fisher FreemanHalton testi, [B]Kruskal Wallis testi. [a] KHAK grubu ile BHNEK grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),[b] KHAK ile Sınıflandırılamayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Kromogranin ekspresyonu açısından alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır (p=0,104). Öte yandan kromogranin boyanma paternlerinin dağılımı bakımından da gruplar arasında anlamlı fark vardır (p=0,048). Ayrıntılı incelendiğinde, KHAK alt tipinde membranoz tip boyanma paterninin

BHNEK grubuna göre daha nadir gözlendiği (p=0,006), öte yandan BHNEK'te dot-like paternin KHAK'a göre daha az izlendiği görülmüştür (p=0,051). Gruplar arasında kromogranin H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p=0,744).

NEK alt tiplerinde sinaptofizin ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,015); bu farkın kaynağı, KHAK tanısı alan olgularda sinaptofizin pozitifliğinin, BHNEK'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlenmesidir (p=0,010). Öte yandan gruplar arasında sinaptofizin ekspresyonu, sinaptofizin boyanma paterni, sinaptofizin H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

NEK alt tipleri arasında CD56 ekspresyonu, CD56 boyanma paterni ve CD56 H-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

NEK alt tiplerinde pRb ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001); bu farkın kaynağı, BHNEK tanısı alan olgularda pRb pozitifliğinin, KHAK'a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlenmesidir (p<0,001). Yani KHAK'ta pRb kaybı BHNEK'lere nazaran daha sık gözlendi. Benzer şekilde BHNEK tanısı alan olgularda pRb H-skorları da KHAK'a kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0,001).

Alt tipler arasında PanCK boyanma ekspresyon ve boyanma yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Gruplar arasında PanCK boyanma kuvveti yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001) söz konusu farka neden olan durum; BHNEK tanısı alan olgularda kuvvetli boyanmanın KHAK'a kıyasla daha sık, zayıf boyanmanın ise daha nadir görülmüş olması idi (p<0,001).

Gruplar arasında PanCK boyanma şekli yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,005) söz konusu farka neden olan durum; BHNEK tanısı alan ve sınıflandırılamamayan olgularda membranöz boyanmanın KHAK'a kıyasla daha yaygın görülmüş olması idi (p=0,015). Ayrıca sınıflandırılamayanlara göre KHAK grubunda dot-like tipi boyanma istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,022).

NEK alt tipleri arasında CK7 boyanma ekspresyonu, boyanma yaygınlığı, kuvveti açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Gruplar arasında CK7 boyanma şekli yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,021) söz konusu farka neden olan durum; BHNEK tanısı alan olgularda membranöz boyanmanın KHAK'a kıyasla daha yaygın, dot-like tipi boyanmanın ise daha seyrek gözlenmiş olmasıydı (p=0,006 ve p=0,022).

Öte yandan, Ki-67 boyanma yüzdeleri bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,003); bu farka neden olan durum, KHAK grubunda BHNEK grubuna kıyasla ekspresyonun daha yüksek bulunmasıdır (p=0,010).

4.1.3. PRb Ekspresyonu ve Klinik–Patolojik Korelasyonlar

Tablo 12'de NEK olgularının pRb durumuna göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Pozitif ve negatif gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri (primer/metastaz), metastaz odağı, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Biyopsi yapılan örneklerde pRb boyanma kaybı cerrahi rezeksiyon yapılanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla idi (p<0,001).

Tablo 12.Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular

	Boyanma yok (n=137)	**Boyanma var (n=34)**	**p-değeri**
Yaş (yıl) *	66,2±8,5	65,6±13,3	0,822[A]
Cinsiyet			0,436[B]
Kadın	31 (%22,6)	5 (%14,7)	
Erkek	106 (%77,4)	29 (%85,3)	
Örnekleme şekli			<0,001[C]
Biyopsi	126 (%92,0)[a]	23 (%67,6)[a]	
Cerrahi rezeksiyon	11(%8)	11(%32,4)	
Biyopsi yeri			0,467[B]
Primer doku	96 (%70,1)	21 (%61,8)	
Metastatik doku	41 (%29,9)	13 (%38,2)	
Metastaz odağı			
Karaciğer	8 (%5,8)	2 (%5,9)	>0,999[D]
Beyin	5 (%3,6)	2 (%5,9)	0,627[D]
Lenf nodu	15 (%10,9)	3 (%8,8)	>0,999[D]
Kemik	4 (%2,9)	2 (%5,9)	0,342[D]
Diğer	9 (%6,6)	4 (%11,8)	0,293[D]
Tümor lokalizasyonu			0,331B
Sol akciğer	50 (%47,6)	9 (%34,6)	
Sağ akciğer	55 (%52,4)	17 (%65,4)	
Lokalizasyon			0,979[B]
Santral	41 (%57,7)	8 (%53,3)	
Perifer	30 (%42,3)	7 (%46,7)	
**Tümor boyutu (mm) ** **	44 (1-155)	38 (5-94)	0,886[E]

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A]Student's t testi, [B] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [C] Fisher FreemanHalton testi, [D] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [E] Mann Whitney U testi. [a] Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo 13 histopatolojik paternleri ortaya koymakta; yalnızca ezilme artefaktı olanlarda pRb kaybı anlamlı düzeyde daha fazla idi (p=0,021). Kromatin yapısı açısından, veziküler kromatin özelliğine sahip örneklerde pRb kaybı daha nadirken, hiperkromatik özellik gösteren olgularda pRb kaybı belirgin olarak daha fazladır (p=0,006 ve p=0,027). Hücre boyutu dağılımında, küçük boyutlu hücre morfolojisine

sahip olgularda pRb kaybı daha sık, büyük boyutlu hücrelerde ise daha az görülmektedir (p=0,033 ve p=0,013). Belirgin nükleol varlığı pRb kaybı olan olgularda anlamlı olarak daha az sıklıkta izlenirken (p=0,003), medyan mitoz sayısı da bu grupta anlamlı derecede daha düşüktür (p=0,004). Sitoplazmik özellikler, nekroz varlığı ve stromal reaksiyon açısından ise pRb kaybı ile ilişkili anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 13. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların tümör paterni ve diğer tümör özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Boyanma yok (n=137)	**Boyanma var (n=34)**	**p-değeri**
Patern özellikleri			
Diffuz patern	93 (%67,9)	22 (%64,7)	0,881[A]
Solid patern	23 (%16,8)	8 (%23,5)	0,506[A]
Nestpatern	34 (%24,8)	8 (%23,5)	>0,999[A]
Organoid patern	24 (%17,5)	9 (%26,5)	0,347[A]
Rozet patern	22 (%16,1)	11 (%34,2)	0,056[A]
Trabekülpatern	23 (%16,8)	6 (%17,6)	>0,999[A]
Sinsityalpatern	0 (%0,0)	1 (%2,9)	n/a
İğsilenen nükleus	37 (%27,0)	9 (%26,5)	>0,999[A]
Ezilme artefaktı	106 (%77,4)	19 (%55,9)	0,021[A]
Yuvarlak oval	99 (%72,3)	24 (%70,6)	>0,999[A]
Apoptotik debris	78 (%56,9)	23 (%67,6)	0,346[A]
Kromatin özellik			0,009[B]
Tuz biber	10 (%7,3)	5 (%14,7)	
Hiperkromazi	116 (%84,7)[a]	21 (%61,8)[a]	
Veziküler	11 (%8,0)[a]	8 (%23,5)[a]	
Sitoplazma			0,172[C]
Dar	102 (%74,5)	21 (%61,8)	
Geniş	13 (%9,5)	7 (%20,6)	
Orta	22 (%16,0)	6 (%17,6)	
Hücre boyutu			0,006[C]
Küçük	77 (%70,6)a	12 (%46,2)[a]	
Orta	28 (%25,7)	9 (%34,6)	
Büyük	4 (%3,7)a	5 (%19,2)[a]	
Nükleol belirginlik	19 (%13,9)	13 (%38,2)	0,003[A]
Mitoz sayısı *	25 (5-80)	42 (11-160)	0,004[D]
Nekroz			0,176[C]
Yok	31 (%25,2)	9 (%27,3)	
Fokal	15 (%12,2)	8 (%24,2)	
Yaygın	77 (%62,6)	16 (%48,5)	
Tümör çevresi stroma			0,806[B]
Yok	11 (%10,9)	1 (%3,8)	
Fibrozis	50 (%49,5)	14 (%53,8)	
Desmoplastik	16 (%15,8)	4 (%15,4)	
Dar	24 (%23,8)	7 (%26,9)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher FreemanHalton testi, [C]Pearson'un χ^2 testi, [D] Mann Whitney U testi. n/a: Değerlendirme yapılmadı.[a] Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

4.1.4. İmmünohistokimyasal İlişkiler

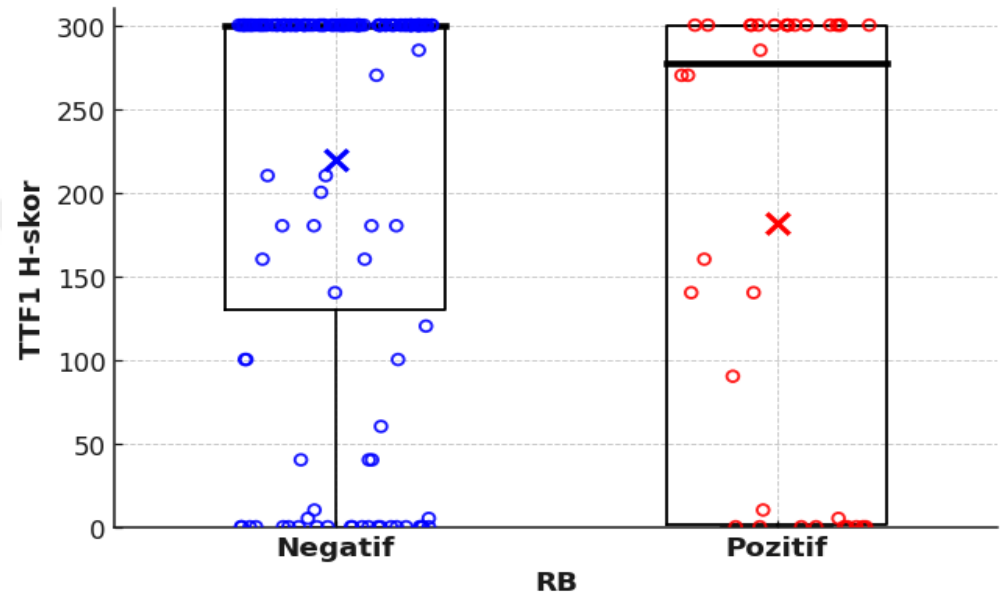
Tablo 14 pRb durumu ile nöroendokrin belirteçlerin ekspresyon ilişkisini göstermektedir:

Tablo 14. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	Boyanma yok (n=137)	**Boyanma var (n=34)**	**p-değeri**
TTF 1			0,298[A]
Boyanma yok	22 (%16,8)	9 (%26,5)	
Boyanma var	109 (%83,2)	25 (%73,5)	
TTF1 H skor *	300 (120-300)	277,5 (0-300)	0,058[B]
Kromogranin			**<0,001**[A]
Boyanma yok	15 (%11,3)	14 (%41,2)	
Boyanma var	118 (%88,7)	20 (%58,8)	
Kromogranin H skor *	160 (70-200)	110 (0-200)	0,117[B]
Sinaptofizin			0,068[C]
Boyanma yok	12 (%8,9)	7 (%20,6)	
Boyanma var	123 (%91,1)	27 (%79,4)	
Sinaptofizin H skor *	95 (70-190)	80 (20-190)	0,090[B]
CD56			0,620[C]
Boyanma yok	4 (%4,6)	2 (%7,7)	
Boyanma var	83 (%95,4)	24 (%92,3)	
CD56 H skor *	300 (190-300)	195 (87,5-300)	**0,048**[B]
PANCK			0,155[C]
Boyanma yok	4 (%5,3)	3 (%15,0)	
Boyanma var	72 (%94,7)	17 (%85,0)	
CK7			0,533[C]
Boyanma yok	10 (%19,2)	6 (%28,6)	
Boyanma var	42 (%80,8)	15 (%71,4)	
Ki-67 **	90 (30-100)	90 (40-100)	0,938[B]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Mann Whitney U testi, [C] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [D]Pearson'un χ^2 testi.

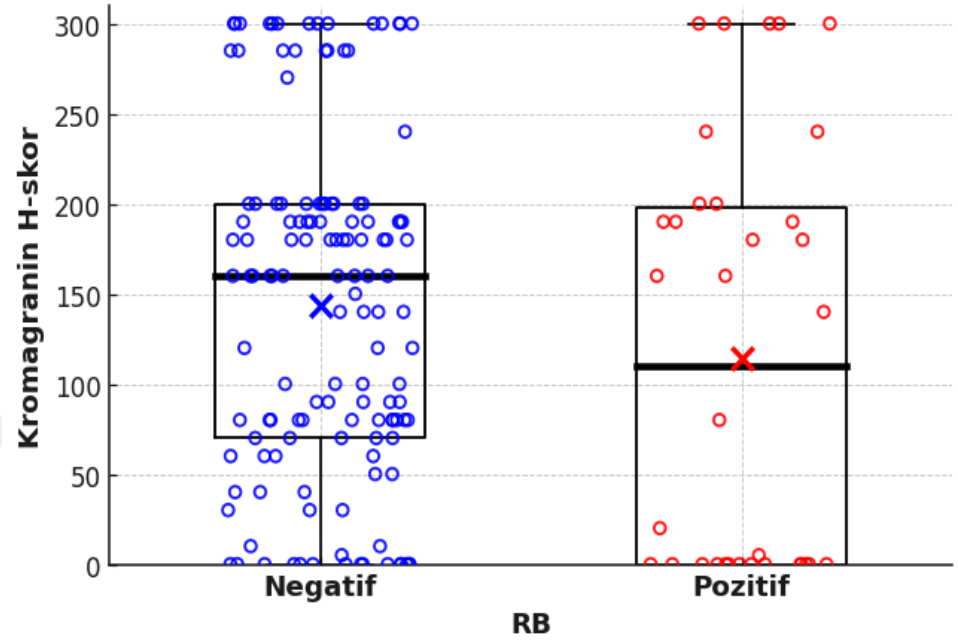
TTF-1: PRb açısından boyanma kaybı olan ve olmayanlar arasında TTF-1 boyanma sıklıkları istatistiksel olarak benzerdi (p=0,298); TTF-1 negatif 31 olgunun 22'sinde (%71,0), TTF-1 pozitif 134 olgunun ise 109'unda (%81,3) pRb açısından boyanma kaybı söz konusudur. TTF-1 H-skoru da pRb -pozitif olgularda pRb negatif olanlara göre daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058) (bkz Şekil 8).



Şekil 8: TTF1 H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H- skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

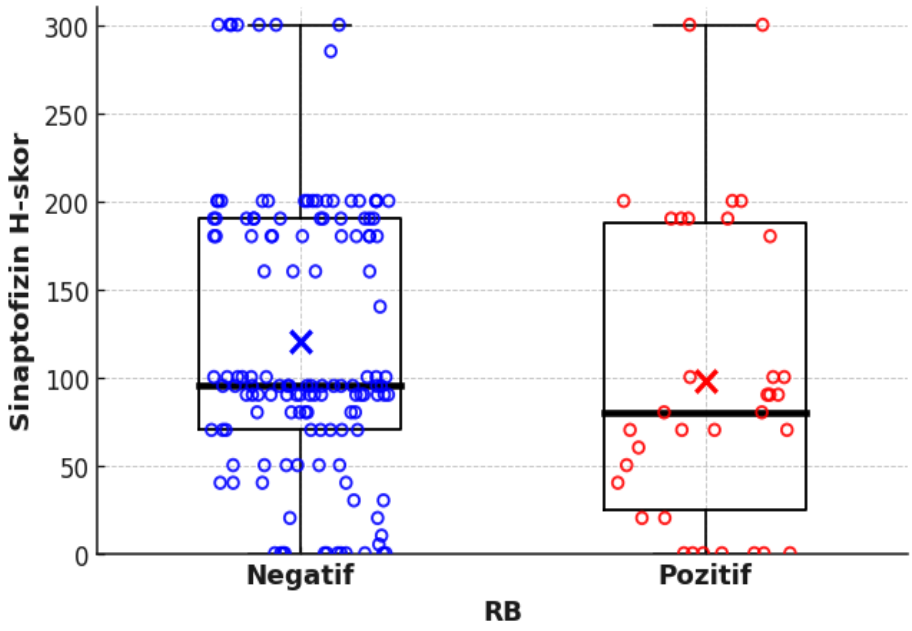
Kromogranin: Pozitiflik sıklığı pRb-pozitif grupta daha düşüktür (p<0,001). Kromogranin negatif 29 olgunun 15'inde (%51,7), Kromogranin pozitif 138 olgunun 118'inde (%85,5) ise pRb açısından boyanma kaybı söz konusudur. Kromograninin eksprese olan olgularda, eksprese olmadığı olgulara göre pRb açısından boyanma kaybının daha fazla olduğu gözlendi. Kromogranin H-skoru da pRb-negatif olanlara

göre pRb-pozitif olgularda daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,117) (bkz Şekil 9).



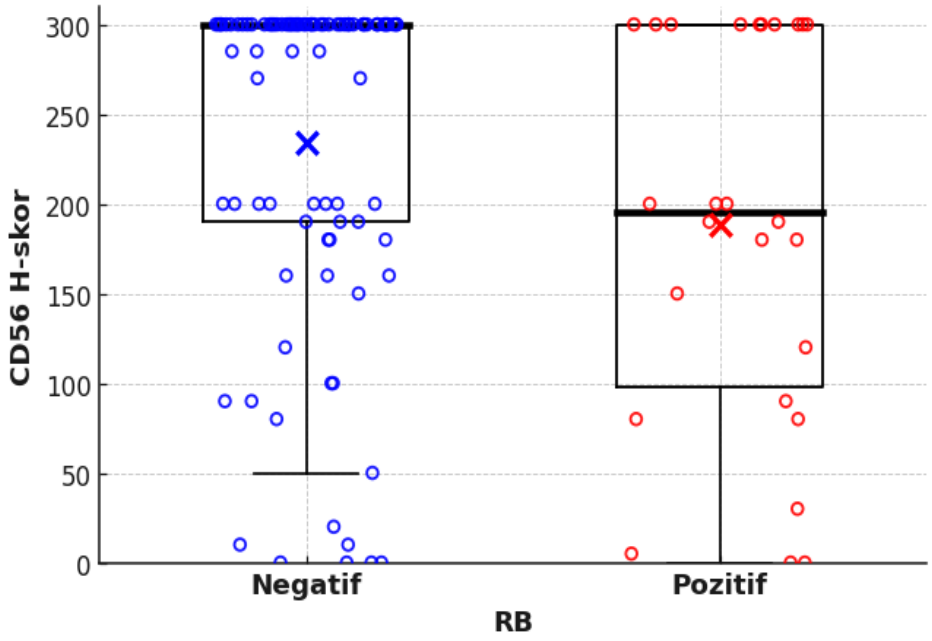
Şekil 9: Kromogranin H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

Sinaptofizin: pRb-pozitif olgularda sinaptofizin boyanma oranı daha düşük olmasına rağmen söz konusu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,068); Sinaptofizin negatif 19 olgunun 12'sinde (%63,2), sinaptofizin pozitif 150 olgunun 123'ünde (%82,0) pRb açısından boyanma kaybı saptanmıştır. Sinaptofizin H-skoru da pRb -negatif olanlara göre pozitif olgularda daha düşük olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,090) (bkz Şekil 10).



Şekil 10: Sinaptofizin H-skorlarının pRb ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H-skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

CD56: Pozitiflik sıklığı pRb-pozitif grup ile negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,620). CD56 negatif 7 olgunun 4'ünde (%57,1), CD56 pozitif 107 olgunun ise 83'ünde (%77,6) pRb açısından boyanma kaybı vardır; CD56 H-skoru da pRb -negatif olanlara göre pozitif olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,048) (bkz Şekil 11).



Şekil 11: CD56 H-skorlarının pRB ekspresyon sonucuna göre noktalı kutu-çizgi grafiği. Her bir kutu içerisinde yer alan kalın siyah çizgi medyan H-skorları ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. yüzdelik ve 75. yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir. Tekil olgular, pRb boyanma kaybı olanlarda mavi, ekprese olanlarda ise kırmızı içi boş dairelerle sunulmuştur. Aynı renkteki "×" simgeleri ise H- skorlarına ait aritmetik ortalamayı göstermektedir.

PanCK, CK7, Ki-67: Bu markerlar ve proliferasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

4.1.5. Korelasyon Analizleri

Tablo 15'te pRb H-skoru ile yaş, tümör boyutu, kromogranin H-skoru, sinaptofizin H-skoru ve Ki-67 yüzdesi arasında anlamlı korelasyon göstermemiştir (p>0,05). Buna karşılık mitoz sayısı ile pRb H-skoru arasında aynı yönlü, düşük dereceli korelasyon (r=0,269; p=0,002), TTF-1 H-skoru ile pRb H-skoru arasında ters yönlü, çok düşük dereceli korelasyon (r=–0,157; p=0,045) ve CD56 H-skoru ile pRb H-skoru arasında ters yönlü, düşük dereceli korelasyon (r=–0,213; p=0,024) gözlendi.

Tablo 15. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde pRB ekspresyonuna ait H-skor ile yaş, tümör boyutu, mitoz sayısı ve diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Olgu sayısı	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
Yaş	171	0,017	0,827
Tümor boyutu	86	0,054	0,623
Mitoz sayısı	127	0,269	**0,002**
TTF1 H skor	165	-0,157	**0,045**
Kromogranin H skor	167	-0,140	0,071
Sinaptofizin H skor	169	-0,139	0,071
CD56 H skor	113	-0,213	**0,024**
Ki-67	150	-0,004	0,962

[A]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Histolojik alt tipler içerisinde KHAK grubuna göre BHNEK grubunda pRb H-skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Rozet yapma özelliğine sahip olanlarda, ezilme artefaktı bulunanlarda ve belirgin nükleole sahip olanlardapRb H-skorunun daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Kromatin özelliği hiperkromatik olanlara göre veziküler olanlarda ve küçük hücre boyutuna sahip olanlara göre büyük hücre boyutuna sahip olanlarda da pRb H-skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde cinsiyete, organoid nöroendokrin paterne ve nükleol belirginliğe göre pRB ekspresyonu açısından H-skorlarına yönelik yapılan karşılaştırmalar

	Olgu sayısı	PRB H-skor *	p-değeri
Örnekleme şekli			**<0,001[A]**
Biyopsi	149	0,0 (0,0-0,0)[a]	
Diğer	22	0,5 (0,0-10,0)[a]	
Histolojik alt tip			**<0,001[A]**
KHAK	130	0,0 (0,0-0,0)[a]	
BHNEK	26	0,0 (0,0-10,0)[b]	
Sınıflandırılamayan	15	0,0 (0,0-1,0)[a,b]	
Rozet formasyonu			**0,017[B]**
Yok	138	0,0 (0,0-0,0)	
Var	33	0,0 (0,0-4,0)	
Ezilme artefaktı			**0,012[B]**
Yok	46	0,0 (0,0-1,5)	
Var	125	0,0 (0,0-0,0)	
Kromatin özelliği			**0,004[B]**
Tuz biber	15	0,0 (0,0-3,0)[a,b]	
Hiperkromazi	137	0,0 (0,0-0,0)[a]	
Veziküler	19	0,0 (0,0-10,0)[b]	
Hücre boyutu			**0,004[A]**
Küçük	89	0,0 (0,0-0,0)[a]	
Orta	37	0,0 (0,0-1,5)[a,b]	
Büyük	9	1,0 (0,0-10,0)[b]	
Nükleol belirginliği			**<0,001[B]**
Yok	139	0,0 (0,0-0,0)	
Var	32	0,0 (0,0-10,0)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A]Kruskal Wallis testi, [B] Mann Whitney U testi. Aynı küçük harfler ile gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 17'de kromogranin ve sinaptofizin eksprese olan olgulara göre bu markerlerin eksprese olmadığı olgularda pRb H-skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001 ve p=0,020). Buna karşılık TTF-1, CD56, PanCK, CK7 pozitif ve negatif olan gruplar arasında pRb H-skoru açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 17. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların diğer markerler ile pRB H-skor karşılaştırmaları

	Olgu sayısı	PRB H-skor *	p-değeri [A]
TTF 1			0,164
Boyanma yok	31	0,0 (0,0-1,0)	
Boyanma var	134	0,0 (0,0-0,0)	
Kromogranin			**<0,001**
Boyanma yok	29	0,0 (0,0-10,0)	
Boyanma var	138	0,0 (0,0-0,0)	
Sinaptofizin			**0,020**
Boyanma yok	19	0,0 (0,0-20,0)	
Boyanma var	150	0,0 (0,0-0,0)	
CD56			0,520
Boyanma yok	6	0,0 (0,0-37,5)	
Boyanma var	107	0,0 (0,0-0,0)	
PANCK			0,117
Boyanma yok	7	0,0 (0,0-20,0)	
Boyanma var	89	0,0 (0,0-0,0)	
CK7			0,312
Boyanma yok	16	0,0 (0,0-8,0)	
Boyanma var	57	0,0 (0,0-1,0)	

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi.

4.1.6. Alt Tip Analizleri

Nöroendokrin tümörler (NET) içerisinde TK ve AK alt tipleri karşılaştırıldığında, pRb boyanma kaybı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.999). Benzer şekilde, NEK grubunda primer tümör dokusundan elde edilen örneklerle metastatik dokudan elde edilen örnekler arasında

pRb boyanma kaybı oranları bakımından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p = 0.467). PRb boyanma şiddetinin dağılımı da istatistiksel olarak homojen bulundu (p>0.999). Ek olarak, pRb boyanma yüzdesi ve H-skorları açısından da primer ve metastatik dokular arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p = 0.276 ve p = 0.285).

Tablo 18'de alt tip-bazlı korelasyonları ayrıntılandırmakta; KHAK, BHNEK ve sınıflandırılmamayan alt grupları içerisinde pRb H-skoru ile sırasıyla; TTF-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 H-skorları ve Ki-67 boyanma yüzdeleri arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,0167).

Tablo 18. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların tümör alt tipleri arasında pRB H-skor ile diğer markerlere ait H-skor ve boyanma yüzdeleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Olgu sayısı	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
KHAK			
TTF1 H skor	125	-0,126	0,161
Kromogranin H skor	128	-0,084	0,347
Sinaptofizin H skor	129	-0,130	0,142
CD56 H skor	84	-0,178	0,106
Ki-67	118	0,043	0,642
BHNEK			
TTF1 H skor	25	-0,147	0,484
Kromogranin H skor	25	-0,392	0,053
Sinaptofizin H skor	26	-0,385	0,052
CD56 H skor	21	-0,321	0,157
Ki-67	20	0,309	0,185
Sınıflandırılamayan			
TTF1 H skor	15	0,318	0,247
Kromogranin H skor	14	0,126	0,668
Sinaptofizin H skor	14	0,290	0,315
CD56 H skor	8	0,008	0,984
Ki-67	12	0,274	0,388

[A]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0167 ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Nöroendokrin karsinom tanılı olguların her bir tümör alt tipi içerisinde, pRb ekspresyonu açısından pozitif (boyanan) ve negatif (boyanmayan) gruplar oluşturularak, bu gruplar arasında diğer immünohistokimyasal belirteçlere ait boyanma ekspresyonu özellikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 19).

KHAK alt tipi içinde yapılan analizlerde, pRb ekspresyonu negatif olan olgularda kromogranin ve CK-7 ekspresyonlarının, pRb ekspresyonu pozitif olan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlendiği belirlenmiştir ($p=0,004$ ve $p=0,017$). Diğer immünohistokimyasal boyanmalar ile pRb ekspresyonu arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksek olarak anlamlı herhangi bir birliktelik görülmedi ($p>0,0167$). Gerek BHNEK gerekse sınıflandırılamayan alt tipte diğer immünohistokimyasal boyanmalar ile pRb ekspresyonu arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir birliktelik görülmedi ($p>0,0167$)

Tablo 19. Nöroendokrin karsinom tanılı olguların tümör alt tipleri arasında pRb boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer immunhistokimyasal markerlere ait sonuçları

	Küçük hücreli AK			**Büyük hücreli NEK**		
	Boyanma -	*Boyanma +*	*p-değeri*	*Boyanma -*	*Boyanma +*	*p-değeri*
TTF 1			0,475[A]			0,160[A]
Boyanma yok	15 (%14,0)	4 (%22,2)		1 (%7,7)	4 (%33,3)	
Boyanma var	92 (%86,0)	14 (%77,8)		12 (%92,3)	8 (%66,7)	
Kromogranin			**0,004[A]**			**0,030[A]**
Boyanma yok	11 (%10,0)	7 (%38,9)		1 (%7,7)	6 (%50,0)	
Boyanma var	99 (%90,0)	11 (%61,1)		12 (%92,3)	6 (%50,0)	
Sinaptofizin			0,146[A]			0,665[A]
Boyanma yok	7 (%6,3)	3 (%16,7)		3 (%21,4)	4 (%33,3)	
Boyanma var	104 (%93,7)	15 (%83,3)		11 (%78,6)	8 (%66,7)	
CD56			0,128[A]			n/a
Boyanma yok	2 (%2,9)	2 (%14,3)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Boyanma var	68 (%97,1)	12 (%85,7)		11 (%100,0)	10 (%100,0)	
PANCK			0,081[A]			n/a
Boyanma yok	4 (%6,0)	3 (%23,1)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Boyanma var	63 (%94,0)	10 (%76,9)		2 (%100,0)	6 (%100,0)	
CK7			**0,017[A]**			0,471[A]
Boyanma yok	5 (%13,9)	5 (%55,6)		2 (%22,2)	0 (%0,0)	
Boyanma var	31 (%86,1)	4 (%44,4)		7 (%77,8)	8 (%100,0)	

KHAK alt tipi içinde, kromogranin yönünden ekspresyon göstermeyen olguların pRb H-skorları, belirteç pozitifliği gösteren olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Diğer immünohistokimyasal belirteçlerin

eksprese olup olmamalarına göre pRb H-skorlarında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir birliktelik görülmedi (p>0,0167).

Tablo 20'de, NEK almış olgularda TTF-1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve pRb belirteçlerinin tamamının değerlendirilebildiği 109 olguda, pRb ekspresyonu açısından pozitif ve negatif gruplar arasında diğer immünohistokimyasal markerlara ait boyanma oranları karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin, CD 56 ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=109) pRb ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	Boyanma yok (n=83)	**Boyanma var (n=26)**	**p-değeri**
TTF 1			0,888[A]
Boyanma yok	16 (%19,3)	6 (%23,1)	
Boyanma var	67 (%80,7)	20 (%76,9)	
Kromogranin			**0,015**[A]
Boyanma yok	14 (%16,9)	11 (%42,3)	
Boyanma var	69 (%83,1)	15 (%57,7)	
Sinaptofizin			0,130[B]
Boyanma yok	11 (%13,3)	7 (%26,9)	
Boyanma var	72 (%86,7)	19 (%73,1)	
CD56			0,627[B]
Boyanma yok	4 (%4,8)	2 (%7,7)	
Boyanma var	79 (%95,2)	24 (%92,3)	

[A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Çalışmada pRb kaybı olan ve olmayan gruplar arasında TTF-1, sinaptofizin ve CD56 ekspresyon sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). TTF-1 negatif 22 olgunun 16'sında (%72,7), TTF-1 pozitif 87 olgunun ise 67'sinde (%77,0), sinaptofizin negatif 18 olgunun 11'inde (%61,1), sinaptofizin pozitif 91 olgunun 72'sinde (%79,1), CD56 negatif 6 olgunun 4'ünde (%66,7), CD56 pozitif 103 olgunun ise 79'unda (%76,7) pRb açısından boyanma

kaybı vardı. Öte yandan pRb boyanma kaybı olan gruba göre pRb kaybı olmayan grupta kromogranin ekspresyonunun istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,015). Başka bir ifade ile kromogranin negatif 25 olgunun 14'ünde (%56,0), kromogranin pozitif 84 olgunun 69'unda (%82,1) ise pRb açısından boyanma kaybı söz konusudur. Kromograninin eksprese olmadığı olgulara göre eksprese olan olgularda pRb açısından boyanma kaybının daha fazla olduğu gözlendi.

Tablo 21'de yine aynı 109 olguda TTF-1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve pRb antikorlarının tamamının çalışılabildiği örneklemde, dörtlü nöroendokrin marker kombinasyonlarına göre pRb pozitiflik durumuna ilişkin frekans dağılımları ve binom testi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 21. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin, CD 56 ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=109) 4'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre pRb açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı

T / K / S / C	Olgu sayısı	PRB kaybı *	p-değeri [A]
- /- /- /-	2	1 (%50,0)	n/a
- /- /- /+	5	3 (%60,0)	>0,999
- /- /+ /-	1	1 (%100,0)	n/a
- /+ /- /-	-	-	-
+ /- /- /-	1	1 (%100,0)	n/a
- /- /+ /+	5	4 (%80,0)	0,375
- /+ /- /+	2	1 (%50,0)	n/a
+ /- /- /+	4	2 (%50,0)	n/a
- /+ /+ /-	1	1 (%100,0)	n/a
+ /- /+ /-	1	(%0,0)	n/a
+ /+ /- /-	-	-	-
+ /+ /+ /-	-	-	-
+ /+ /- /+	4	3 (%75,0)	0,625
+ /- /+ /+	6	2 (%33,3)	0,688
- /+ /+ /+	6	5 (%83,3)	0,219
+ /+ /+ /+	71	59 (%83,1)	**<0,001**

T / K / S / C: TTF 1 / Kromogranin / Sinaptofizin / CD 56. Boyanmanın olmadığı durumlar eksi (-) ile boyanmanın gerçekleştiği durumlar ise artı (+) ile gösterildi. * Boyanma prevelansları ile referans değer olan %50 karşılaştırılmıştır. [A]Binomial test. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

Bulgular değerlendirildiğinde, bu dört markerin CD56 hariç hepsinin negatif olduğu 5 olgunun 3'ünde pRb kaybı görülmüştür (p>0,999). Öte yandan kromogranin dışındaki üç markerın (TTF-1, sinaptofizin ve CD56) pozitif olduğu 6 olgunun 2'sinde pRb kaybı saptanmıştır (p=0,688). Dört markerın tamamının pozitif olduğu 71 olgunun ise yalnızca 59'unda (%83,1) pRb negatifliği görülmüş olup bu fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Buna karşılık, TTF-1 negatif ancak diğer üç markerın pozitif olduğu 6 olgunun 5'inde (%83,3)pRb negatifliği izlenmiş; ancak bu oran istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,219).

Tablo 22'de, CD56 dışındaki TTF-1, kromogranin, sinaptofizin ve pRb antikorlarının birlikte değerlendirilebildiği 163 olguda yapılan alt grup analizleri sunulmuştur.

Tablo 22. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=163) pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	Boyanma yok (n=129)	**Boyanma var (n=34)**	**p-değeri**
TTF 1			0,265[A]
Boyanma yok	21 (%16,3)	9 (%26,5)	
Boyanma var	108 (%83,7)	25 (%73,5)	
Kromogranin			**<0,001**[A]
Boyanma yok	15 (%11,6)	14 (%41,2)	
Boyanma var	114 (%88,4)	20 (%58,8)	
Sinaptofizin			0,078[B]
Boyanma yok	12 (%9,3)	7 (%20,6)	
Boyanma var	117 (%90,7)	27 (%79,4)	

[A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Bu geniş seride de pRb boyanma kaybı olan ve olmayan gruplar arasında TTF-1 ve sinaptofizin ekspresyon sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). TTF-1 negatif 30 olgunun 21'inde (%70,0),

TTF-1 pozitif 133 olgunun ise 108'inde (%81,2), Sinaptofizin negatif 19 olgunun 12'sinde (%63,2), Sinaptofizin pozitif 144 olgunun 117'sinde (%81,3), pRb açısından boyanma kaybı vardı. Öte yandan pRb boyanma kaybı olan gruba göre pRB ekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında kromogranin ekspresyonunun istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0,001). Başka bir ifade ile Kromogranin negatif 29 olgunun 15'inde (%51,7), Kromogranin pozitif 134 olgunun 114'ünde (%85,1) ise pRb açısından boyanma kaybı söz konusudur.

Tablo 23'de ise, aynı 163 olgu üzerinden üçlü nöroendokrin marker kombinasyonlarına göre pRb boyanma durumuna ilişkin frekans dağılımları ve binom test sonuçları sunulmuştur. Buna göre, TTF-1, kromogranin ve sinaptofizin üçü birden pozitif olan 116 olgunun 99'unda (%85,3) pRb kaybı izlenmiştir (p<0,001). Diğer yandan, üç markerın da negatif olduğu yalnızca 7 olgu bulunmuş ve bu olguların 4'ünde (%57,1) pRb negatifliği gözlenmiştir (p>0,999). Ayrıca TTF-1 negatif, kromogranin ve sinaptofizin pozitif olan 12 olgunun yalnızca 11'inde (%91,7) pRb kaybı tespit edilmiş olup bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmıştır (p=0,006).

Tablo 23. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde TTF 1, Kromogranin, Sinaptofizin ve pRb markerlerinin hepsinin çalışılabildiği olgularda (n=163) 3'lü markerlerin ekspresyon sonuçlarına göre pRb açısından olguların boyanıp boyanmama durumlarına ilişkin frekans dağılımı

T / K / S	Olgu sayısı	PRB Kaybı *	p-değeri [A]
- /- /-	7	4 (%57,1)	>0,999
- /- /+	9	5 (%55,6)	>0,999
- /+ /-	2	1 (%50,0)	n/a
+ /- /-	6	4 (%66,7)	0,688
- /+ /+	12	11 (%91,7)	**0,006**
+ /- /+	7	2 (%28,6)	0,453
+ /+ /-	4	3 (%75,0)	0,625
+ /+ /+	116	99 (%85,3)	**<0,001**

T / K / S: TTF 1 / Kromogranin / Sinaptofizin. Boyanmanın olmadığı durumlar eksi (-) ile boyanmanın gerçekleştiği durumlar ise artı (+) ile gösterildi. * Boyanma prevelansları ile referans değer olan %50 karşılaştırılmıştır. [A]Binomial test. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

NET ve NEK tanılı olgular karşılaştırıldığında TTF-1 ekspresyonu, TTF-1'e ait H-skor değerleri, kromogranin ve sinaptofizin boyanma oranları, PanCK, CK7 ve CD56 belirteçlerinin boyanma sıklıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p>0,05$) (Tablo 24).

Bununla birlikte, yarı-kantitatif değerlendirme yapıldığında, NEK grubunda kromogranin ve sinaptofizin H-skorlarının NET grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$). Ayrıca, beklenildiği gibi proliferatif aktivitenin göstergesi olarak kabul edilen Ki-67 indeksinin NEK'lerde anlamlı biçimde daha yüksek olduğu ($p<0,001$) görüldü. PRb boyanma kaybı NET'e göre NEK grubunda anlamlı olarak daha fazla ($p<0,001$), pRb H-skor da NET'lere göre NEK'lerde anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 24. NET ve NEK gruplarına göre olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	NET (n=18)	NEK (n=171)	p-değeri
TTF 1			0,161[A]
Boyanma yok	5 (%35,7)	31 (%18,8)	
Boyanma var	9 (%64,3)	134 (%81,2)	
TTF1 H skor *	180,0 (0,0-300,0)	300,0 (95,0-300,0)	0,071[B]
Kromogranin			0,079[A]
Boyanma yok	0 (%0,0)	29 (%17,4)	
Boyanma var	17 (%100,0)	138 (%82,6)	
Kromogranin H skor *	300,0 (300,0-300,0)	160,0 (50,0-200,0)	**<0,001**[B]
Sinaptofizin			0,225[A]
Boyanma yok	0 (%0,0)	19 (%11,2)	
Boyanma var	17 (%100,0)	150 (%88,8)	
Sinaptofizin H skor *	190,0 (100,0-200,0)	95,0 (70,0-190,0)	**0,003**[B]
PANCK			0,201[A]
Boyanma yok	2 (%20,0)	7 (%7,3)	
Boyanma var	8 (%80,0)	89 (%92,7)	
CK7			0,615[A]
Boyanma yok	2 (%33,3)	16 (%21,9)	
Boyanma var	4 (%66,7)	57 (%78,1)	
Ki-67 **	5,0 (1,0-20,0)	90,0 (30,0-100,0)	**<0,001**[B]
CD56			>0,999[A]
Boyanma yok	0 (%0,0)	6 (%5,3)	
Boyanma var	11 (%100,0)	107 (%94,7)	
CD56 H skor *	300,0 (180,0-300,0)	300,0 (180,0-300,0)	0,554[B]
PRB			**<0,001**[A]
Boyanma yok	4 (%22,2)	137 (%80,1)	
Boyanma var	14 (%77,8)	34 (%19,9)	
PRB H skor *	5,0 (0,75-45,0)	0,0 (0,0-0,0)	**<0,001**[B]
Mitoz sayısı **	1 (0-10)	27 (5-160)	**<0,001**[B]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [B] Mann Whitney U testi.

Tablo 25'te NEK grubunda alt tiplere ve pRb boyanma durumuna göre olguların genel sağkalım sonuçları gösterilmiştir. NEK grubunda ortalama beklenen yaşam süresi 7,6 ay (%95 Güven Aralığı: 6,3-8,8) olup 6-aylık, 1-yıllık ve 2-yıllık kümülatif sağkalım hızları %47,8; %20,3 ve %2,9 idi. Öte yandan NEK alt tiplerine göre genel sağkalım düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi (p=0,532). Benzer şekilde NEK grubunda pRB ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir birliktelik tespit edilmedi (p=0,599).

Tablo 25. NEK grubunda alt tiplere ve pRb boyanma durumuna göre olguların genel sağkalım sonuçları

	Olgu sayısı	**Kümülatif sağkalım (%)**			**Ortalama yaşam beklentisi (ay) ***	**Log-rank**	**p-değeri**
		6-aylık	*1-yıllık*	*2-yıllık*			
Alt tipler						1,261	0,532
KHAK	106	46,2	20,8	1,9	7,3 (5,9-8,7)		
BHNEK	18	50,0	22,2	11,1	9,6 (5,4-13,8)		
Sınıflandırılamayan	14	57,1	14,3	-	6,7 (3,9-9,6)		
PRb						0,277	0,599
Boyanma yok	114	44,7	20,2	3,5	7,4 (6,0-8,8)		
Boyanma var	24	62,5	20,8	-	8,4 (6,4-10,4)		
Genel	138	47,8	20,3	2,9	7,6 (6,3-8,8)	-	-

* Veriler; ortalama (%95 Güven Aralığı) biçiminde ifade edildi.

Tablo 26, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı 60 olguya ilişkin temel demografik ve tümöre özgü verileri özetlemektedir.

Tablo 26. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular

	Genel (n=60)	**Adenokarsinom (n=29)**	**Skuamöz (n=31)**
Yaş (yıl) *	66,0±10,8	66,1±12,6	65,9±8,9
Yaş aralığı (yıl)	35-95	35-95	50-84
Cinsiyet			
Kadın	11 (%18,3)	9 (%31,0)	2 (%6,5)
Erkek	49 (%81,7)	20 (%69,0)	29 (%93,5)
Örnekleme şekli			
Biyopsi	25 (%41,7)	11 (%37,9)	14 (%45,2)
Diğer	35 (%58,3)	18 (%62,1)	17 (54,8)
Biyopsi yeri			
Primer doku	59 (%98,3)	28 (%96,6)	31 (%100,0)
Metastaz	1 (%1,7)	1 (%3,4)	-
Tümor lokalizasyonu			
Sol akciğer	28 (%46,7)	11 (%37,9)	17 (%54,8)
Sağ akciğer	32 (%53,3)	18 (%62,1)	14 (%45,2)
Lokalizasyon			
Santral	27 (%45,0)	4 (%13,8)	23 (%74,2)
Perifer	33 (%55,0)	25 (%86,2)	8 (%25,8)
Pleomorfizm			
Orta	11 (%18,3)	8 (%27,6)	3 (%9,7)
Yüksek	49 (%81,7)	21 (%72,4)	28 (%90,3)
Mitoz sayısı **	11 (2-80)	9 (2-75)	24 (2-80)
Tümor boyutu (mm) **	45 (6-110)	28,5 (6-73)	50 (8-110)
Histolojik alt tip			
Adenokarsinom	-	29 (%100,0)	-
Keratinize	-	-	21 (%67,7)
Non-keratinize	-	-	10 (%32,3)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 27 ve 28'de ise immünohistokimyasal boyanma bulgularını sunmaktadır. Çalışmada pRb tüm olgularda immunhistokimyasal olarak değerlendirildi; 42 olguda (%70,0) pozitiflik saptandı. pRb için medyan boyanma yüzdesi %10 (aralık: %1-90) olup medyan H-skoru 4,5'tir (25.–75. persentil: 0-60).

Tablo 27. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları

	Genel (n=60)	**Adenokarsinom (n=29)**	**Skuamöz (n=31)**
TTF 1			
Boyanma yok	19 (%40,4)	2 (%7,1)	17 (%89,5)
Boyanma var	28 (%59,6)	26 (%92,9)	2 (%10,5)
TTF 1 boyanma yaygınlık			
Fokal	4 (%14,3)	2 (%7,7)	2 (%100,0)
Diffüz	24 (%85,7)	24 (%92,3)	0 (%0,0)
PANCK			
Boyanma yok	0 (%0,0)	-	0 (%0,0)
Boyanma var	2 (%100,0)	-	2 (%100,0)
PANCK boyanma yaygınlık			
Yaygın	2 (%100,0)	-	2 (%100,0)
PANCK boyanma kuvveti			
Zayıf	1 (%50,0)	-	1 (%50,0)
Kuvvetli	1 (%50,0)	-	1 (%50,0)
CK 7			
Boyanma yok	3 (%16,7)	1 (%6,7)	2 (%66,7)
Boyanma var	15 (%83,3)	14 (%93,3)	1 (%33,3)
CK 7 boyanma yaygınlık			
Fokal	1 (%6,7)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
Yaygın	14 (%93,3)	14 (%100,0)	0 (%0,0)
CK 7 boyanma kuvveti			
Kuvvetli	15 (%100,0)	14 (%100,0)	1 (%100,0)
PRB			
Boyanma yok	18 (%30,0)	16 (%55,2)	2 (%6,5)
Boyanma var	42 (%70,0)	13 (%44,8)	29 (%93,5)
PRB boyanma yüzdesi *	10 (1-90)	3 (1-50)	30 (1-90)
PRB boyanma kuvveti			
Zayıf	24 (%57,1)	12 (%92,3)	12 (%41,4)
Orta	11 (%26,2)	1 (%7,7)	10 (%34,5)
Kuvvetli	7 (%16,7)	0 (%0,0)	7 (%24,1)
PRB H skor **	4,5 (0,0-60,0)	0,0 (0,0-2,5)	60,0 (5,0-140,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (minimum-maksimum) veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi.

Tablo 28. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olguların boyanma ekspresyonlarına ait sonuçları – devamı

	Genel (n=60)	Adenokarsinom (n=29)	Skuamöz (n=31)
P 40			
Boyanma yok	7 (%31,8)	7 (%87,5)	0 (%0,0)
Boyanma var	15 (%68,2)	1 (%12,5)	14 (%100,0)
P 40 boyanma yaygınlık			
Fokal	3 (%20,0)	1 (%100,0)	2 (%14,3)
Yaygın	12 (%80,0)	0 (%0,0)	12 (%85,7)
P 40 boyanma kuvveti			
Zayıf	1 (%6,7)	1 (%100,0)	0 (%0,0)
Kuvvetli	14 (%93,3)	0 (%0,0)	14 (%100,0)
P 63			
Boyanma yok	2 (%10,0)	2 (%50,0)	0 (%0,0)
Boyanma var	18 (%90,0)	2 (%50,0)	16 (%100,0)
P 63 boyanma yaygınlık			
Fokal	5 (%27,8)	2 (%100,0)	3 (%18,8)
Diffüz	13 (%72,2)	0 (%0,0)	13 (%81,3)
P 63 boyanma kuvveti			
Zayıf	5 (%27,8)	2 (%100,0)	3 (%18,8)
Kuvvetli	13 (%72,2)	0 (%0,0)	13 (%81,3)
Napsin			
Boyanma yok	10 (%38,5)	3 (%15,8)	7 (%100,0)
Boyanma var	16 (%61,5)	16 (%84,2)	0 (%0,0)
Napsin boyanma yaygınlık			
Fokal	2 (%12,5)	2 (%12,5)	-
Yaygın	14 (%87,5)	14 (%87,5)	-
Napsin boyanma kuvveti			
Zayıf	3 (%18,8)	3 (%18,8)	-
Kuvvetli	13 (%81,3)	13 (%81,3)	-

Tablo 29'da pRb pozitif ve negatif olgular demografik ve histopatolojik değişkenler temelinde karşılaştırılmış; yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, uygulanan cerrahi teknik, hücresel pleomorfizm düzeyi ve mitotik aktivite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Periferde lokalize tümörlerde pRb kaybı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülürken, santral yerleşimli tümörlerde pRb kaybı daha nadirdir (p=0,041). Küçük boyutlu tümörlerde pRb kaybı belirgin olarak daha yaygın izlenirken, tümör boyutu büyük olan olgularda pRb kaybı daha az sıklıktadır (p=0,024). Ayrıca, adenokarsinomlarda pRb kaybı anlamlı derecede daha sık, SHK'da ise daha nadir olarak saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 29. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular içerisinde pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre demografik özellikleri ve tümör özelliklerine ait bulgular

	Boyanma yok (n=18)	**Boyanma var (n=42)**	**p-değeri**
Yaş (yıl) *	68,8±13,3	64,8±9,4	0,256[A]
Erkek faktör	14 (%77,8)	35 (%83,3)	0,719[B]
Cerrahi girişim şekli			>0,999[C]
Biyopsi	8 (%44,4)	17 (%40,5)	
Diğer	10 (%55,6)	25 (%59,5)	
Tümor lokalizasyonu			0,102[C]
Sol akciğer	5 (%27,8)	23 (%54,8)	
Sağ akciğer	13 (%72,2)	19 (%45,2)	
Lokalizasyon			**0,041**[C]
Santral	4 (%22,2)	23 (%54,8)	
Perifer	14 (%77,8)	19 (%45,2)	
Pleomorfizm			>0,999[B]
Orta	3 (%16,7)	8 (%19,0)	
Yüksek	15 (%83,3)	34 (%81,0)	
Mitoz sayısı *	10 (2-75)	15 (2-80)	0,152[D]
Tümor boyutu (mm) *	27 (10-60)	47,5 (6-110)	**0,024**[D]
Histolojik alt tip			**<0,001**[C]
Adenokarsinom	16 (%88,9)	13 (%31,0)	
Skuamöz hücreli karsinom	2 (%11,1)	29 (%69,0)	

* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. [A] Student's t testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [C] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [D] Mann Whitney U testi.

Tablo 30'de pRb pozitiflik durumuna göre diğer immünohistokimyasal markerların ekspresyon profilleri karşılaştırılmış; TTF-1, CK7 ve P63 gibi belirteçlerlerin eksprese olma sıklıkları bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). P40 ekspresyonu olmayan (negatif) olgularda pRb kaybı anlamlı olarak daha sık görülürken, P40 pozitif olgularda pRb kaybı daha nadirdir (p=0,021). Buna karşılık, Napsin ekspresyonu pozitif olgularda pRb kaybı anlamlı olarak daha yaygın, Napsin negatif olgularda ise daha az sıklıktadır (p=0,005).

Tablo 30. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alan olgular içerisinde pRB ekspresyonu açısından boyanan ve boyanmayan gruplara göre olguların diğer markerlere ait boyanma ekspresyon sonuçları

	Boyanma yok (n=18)	**Boyanma var (n=42)**	**p-değeri**
TTF 1			0,063[A]
Boyanma yok	3 (%18,8)	16 (%51,6)	
Boyanma var	13 (%81,3)	15 (%48,4)	
CK 7			0,515[B]
Boyanma yok	0 (%0,0)	3 (%25,0)	
Boyanma var	6 (%100,0)	9 (%75,0)	
P 40			**0,021**[B]
Boyanma yok	4 (%80,0)	3 (%17,6)	
Boyanma var	1 (%20,0)	14 (%82,4)	
P 63			0,053[B]
Boyanma yok	2 (%40,0)	0 (%0,0)	
Boyanma var	3 (%60,0)	15 (%100,0)	
Napsin			**0,005**[A]
Boyanma yok	1 (%7,7)	9 (%69,2)	
Boyanma var	12 (%92,3)	4 (%30,8)	

[A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 31. Adenokarsinom ve SHK tanısı alan olguların alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H-skorları

	Olgu sayısı	pRb eksprese olan	pRb H-skor *
Histolojik alt tip			
Adenokarsinom	29	13 (%44,8)	0,0 (0,0-2,5)
SHK	31	29 (%93,5)	60,0 (5,0-140,0)
p-değeri		**<0,001**[A]	**<0,001**[B]
Histolojik alt tip			
Adenokarsinom	29	13 (%44,8)[a,b]	0,0 (0,0-2,5)[a,b]
Keratinize	21	20 (%95,2)[a]	60,0 (10,0-130,0)[a]
Non-keratinize	10	9 (%90,0)[b]	7,5 (2,5-240,0)[b]
p-değeri		**<0,001**[C]	**<0,001**[D]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Mann Whitne U testi, [C] Pearson'un χ^2 testi, [D] Kruskal Wallis testi. [a] Adenokarsinom ile Skuamöz hücreleri keratinize arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), [b] Adenokarsinom ile Skuamöz hücreli non-keratinize arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

Tablo 31'de Adenokarsinom ve SHK tanısı alan olguların alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H-skorları açısından yapılan karşılaştırmalar verilmiştir. Adenokarsinomlara göre SHK grubunda pRb boyanma ekspresyonu ve H-skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Alt gruplar içerisinde yapılan analizde ise adenokarsinomlara göre sırasıyla; skuamöz hücreli keratinize ve skuamöz hücreli non-keratinize gruplarda hem pRb boyanma ekspresyonu hem de pRb H-skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,01).

Tablo 32'de ise olguların tanı ve tanı alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H- skorları yönünden yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır. Adenokarsinom ve SHK grubuna göre nöroendokrin grubunda hem pRB boyanma ekspresyonu hem de pRb H-skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Alt gruplar içerisinde yapılan analizde ise adenokarsinomlara göre SHK grubunda pRb boyanma ekspresyonu daha sık nöroendokrin karsinom alt tipinde ise RB boyanma ekspresyonu daha nadir görülmekteydi (p<0,001 ve p=0,007). Ayrıca, SHK grubuna göre

nöroendokrin karsinomlarda pRb boyanma ekspresyonu istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Tablo 32. Olguların tanı ve tanı alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb H-skorları

	Olgu sayısı	**pRb eksprese olan**	**pRb H-skor ***
Gruplar			
Adenokarsinom+SHK	60	42 (%70,0)	4,5 (0,0-60,0)
Nöroendokrin	189	48 (%25,4)	0,0 (0,0-1,0)
p-değeri		**<0,001**[A]	**<0,001**[B]
Histolojik alt tip			
Adenokarsinom	29	13 (%44,8)[a,b]	0,0 (0,0-2,5)[a]
SHK	31	29 (%93,5)[a,c]	60,0 (5,0-140,0)[a,c]
NET	18	14 (%77,8)	5,0 (1,0-45,0)[d]
NEK	171	34 (%19,9)[b,c]	0,0 (0,0-0,0)[c,d]
p-değeri		**<0,001**[C]	**<0,001**[D]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Mann Whitne U testi, [C] Pearson'un χ^2 testi, [D] Kruskal Wallis testi. [a] Adenokarsinom ile Skuamöz hücreleri keratinize arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), [b] Adenokarsinom ile Nöroendokrin karsinom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007), [c] Skuamöz hücreli ile Nöroendokrin karsinom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), [d] Nöroendokrin tümör ile Nöroendokrin karsinom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Diğer gruba göre nöroendokrin grubunda hem pRb boyanma ekspresyonu hem de pRb H-skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Alt gruplar içerisinde yapılan analizde ise adenokarsinomlara göre SHK grubunda pRb boyanma ekspresyonu daha sık nöroendokrin karsinom alt tipinde ise pRb boyanma ekspresyonu daha nadir görülmekteydi (p<0,001 ve p=0,007). Ayrıca, SHK grubuna göre nöroendokrin karsinomlarda pRb boyanma ekspresyonu istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Alt gruplar arasında pRb H-skor yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001) söz konusu farka neden olan durum; Adenokarsinomlara göre SHK grubunda pRb H- skorun daha yüksek olması idi (p<0,001). Ayrıca, SHK ve nöroendokrin tümör gruplarına göre nöroendokrin karsinomlarda da pRb H-skor istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001) (Tablo 32).

NET içerisinde tipik ve atipik karsinoid alt tipleri karşılaştırıldığında, pRb boyanma kaybı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,999). Ayrıca gruplar arasında pRb boyanma yüzdelerinin dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,999) (Tablo 33).

Tablo 33. Nöroendokrin tümör alt tiplerine göre pRb ekpresyonu ve pRb boyanma yüzdeleri açısından olguların frekans dağılımları

	TK	**AK**	**p-değeri**
pRb			>0,999[A]
Boyanma yok	2 (%20,0)	2 (%25,0)	
Boyanma var	8 (%80,0)	6 (%75,0)	
pRb boyanma yüzdesi			>0,999[B]
Boyanma kaybı	2 (%20,0)	2 (%25,0)	
%1-%10 arası	5 (%50,0)	4 (%50,0)	
>%10 boyanma	3 (%30,0)	2 (%25,0)	

[A] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [B] Fisher Freeman Halton testi.

NEK grubunda primer tümör dokusundan elde edilen örneklerle metastatik dokudan elde edilen örnekler arasında pRb boyanma kaybı oranları bakımından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,467). PRb boyanma yüzdesi ve şiddetinin dağılımı da istatistiksel olarak homojen bulundu (p=0,276 ve p>0,999). Ek olarak, pRb boyanma yüzdesinin dağılımı ve H-skorları açısından da primer ve metastatik dokular arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,277 ve p=0,285) (Tablo 34).

Tablo 34. Nöroendokrin karsinom tanılı olgular içerisinde biyopsi yerlerine göre pRb ekpresyonu, pRb boyanma yüzdesi ve kuvveti ile RB H-skorları

	Primer doku	**Metastatik doku**	**p-değeri**
PRb			0,467[A]
Boyanma yok	96 (%82,1)	41 (%75,9)	
Boyanma var	21 (%17,9)	13 (%24,1)	
PRb boyanma yüzdesi *	0,0 (0,0-60,0)	0,0 (0,0-50,0)	0,276[B]
PRb boyanma yüzdesi			0,277[C]
Boyanma kaybı	96 (%82,1)	41 (%75,9)	
%1-%10 arası	17 (%14,5)	8 (%14,8)	
>%10 boyanma	4 (%3,4)	5 (%9,3)	
Boyanma kuvveti			>0,999[D]
Zayıf	16 (%76,2)	10 (%76,9)	
Orta	4 (%19,0)	3 (%23,1)	
Kuvvetli	1 (%4,8)	0 (%0,0)	
PRb H-skor **	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,25)	0,285[B]

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (minimum-maksimum) veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, [B] Mann Whitney U testi, [C] Pearson'un χ^2 testi, [D] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 35. Olguların tanılarına göre pRb ekpresyon yüzdesi açısından frekans dağılımları

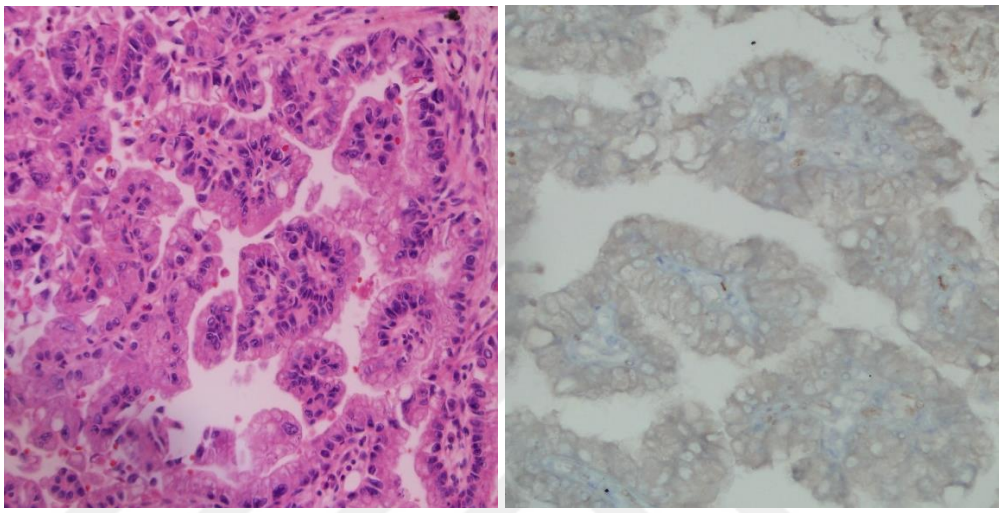
	Boyanma kaybı	%1-%10 arası boyanma	>%10 boyanma	p-değeri
Gruplar				**<0,001**[A]
Adenokarsinom+SHK	18 (%30,0)[a]	22 (%36,7)[a]	20 (%33,3)[a]	
Nöroendokrin	141 (%74,6)[b]	34 (%18,0)[b]	14 (%7,4)[b]	
Histolojik alt tip				**<0,001**[A]
Adenokarsinom	16 (%55,2)[a]	10 (%34,5)[a]	3 (%10,3)[a]	
SHK	2 (%6,5)[b]	12 (%38,7)[a]	17 (%54,8)[b]	
Histolojik alt tip				**<0,001**[B]
Adenokarsinom	16 (%55,2)[a]	10 (%34,5)[a]	3 (%10,3)[a]	
Keratinize	1 (%4,8)[b]	7 (%33,3)[a]	13 (%61,9)[b]	
Non-keratinize	1 (%10,0)[b]	5 (%50,0)[a]	4 (%40,0)[a,b]	
Histolojik alt tip				**0,003**[B]
KHAK	112 (%86,2)[a]	13 (%10,0)[a]	5 (%3,8)[a]	
BHNEK	14 (%53,8)[b]	9 (%34,6)[b]	3 (%11,5)[a]	
Tanısı belirsiz	11 (%73,3)[a,b]	3 (%20,0)[a,b]	1 (%6,7)[a]	
Histolojik alt tip				**<0,001**[B]
Adenokarsinom	16 (%55,2)[a]	10 (%34,5)[a]	3 (%10,3)[a,c]	
SHK	2 (%6,5)[b]	12 (%38,7)[a]	17 (%54,8)[b]	
NET	4 (%22,2)[b]	9 (%50,0)[a]	5 (%27,8)[a,b]	
NEK	137 (%80,1)[c]	25 (%14,6)[b]	9 (%5,3)[c]	

[A] Pearson'un χ^2 testi, [B] Fisher Freeman Halton testi. Aynı küçük harfler ile gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) olguları, nöroendokrin neoplazilerle karşılaştırıldığında, pRb ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). Nöroendokrin grup olgularında pRb kaybı daha sık

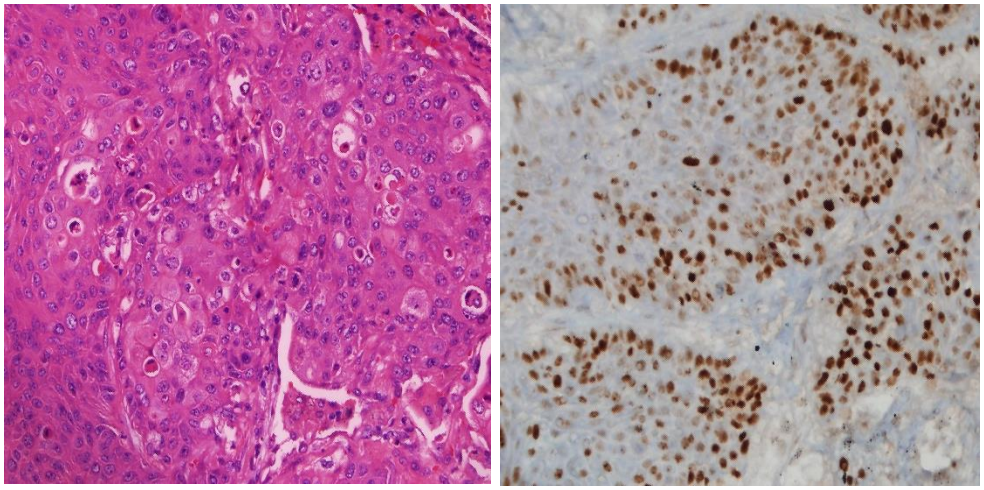
gözlenirken (p<0,001), adenokarsinom ve SHK gruplarında ise sıklıkla %1 ve üzeri pRb ekspresyonu izlenmiştir (p<0,01).

Adenokarsinom ve SHK olguları kendi içinde karşılaştırıldığında, adenokarsinomlarda pRb kaybı daha yaygınken; SHK grubunda %10'un üzerinde pRb ekspresyonu anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p<0,001).



Şekil 12: Non-MüsinözAdenokarsinom, Papiller yapılar gösteren adenokarsinom örneği (H&E) (Solda), Aynı tümmörde pRb ekspresyon kaybı (Sağda)

SHK alt tipleri keratinize ve non-keratinize olarak değerlendirildiğinde, bu iki alt grup arasında pRb ekspresyon düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Adenokarsinomlarla karşılaştırıldığında, her iki SHK alt tipinde de pRb kaybı daha nadir olup, pRb ekspresyonunun %10'un üzerinde olma durumu özellikle keratinize alt tipte adenokarsinomlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001).



Şekil 13: SHK, Pleomorfik hücrelerden oluşan SHK örneği (H&E) (Solda), Aynı tümörde periferde yoğunlaşan pRb ekspresyonu (Sağda).

Nöroendokrin karsinom (NEK) alt tipleri karşılaştırıldığında ise KHAK olgularında pRb kaybı oranı BHNEK ve SHK olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bununla birlikte, pRb'nin %1–10 arası boyanma oranı BHNEK olgularında KHAK grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha sık izlenmiştir ($p=0,003$), bu da BHNEK'lerin ekspresyon yönünden daha heterojen bir yapı sergilediğini göstermektedir.

Adenokarsinom, SHK, NET ve NEK grupları karşılaştırıldığında da pRb boyanma yüzdelerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Bu farklılığın, özellikle NEK grubunda pRb kaybının diğer gruplara göre daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (adenokarsinom için $p=0,007$, SHK için $p<0,001$, NET için $p<0,001$).

Ayrıca, SHK ve NET gruplarıyla kıyaslandığında adenokarsinomlarda pRb kaybı anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$ ve $p=0,036$). NEK grubunda ise pRb'nin %1–10 arası ekspresyon oranı, adenokarsinom, SHK ve NET gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktür ($p=0,019$, $p=0,003$, $p<0,001$).

Son olarak, SHK olgularında adenokarsinomlara kıyasla ve SHK ile NET olgularında NEK grubuna kıyasla %10'un üzerinde pRb ekspresyonu daha sık saptanmış; bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,005$).

5. TARTIŞMA

Akciğer nöroendokrin neoplazmaları (NEN'ler), nöroendokrin morfoloji ve immünhistokimyasal belirteçlerle tanımlanan, ancak biyolojik ve klinik davranış açısından belirgin farklılıklar gösteren heterojen bir tümör grubudur. Bu grup; tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK), küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olmak üzere dört ana tümör alt tipini içerir (2). Literatürdeki verilere bakıldığında NEN'lerin tüm primer akciğer tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturduğunu göstermektedir. Bu grubun en büyük kısmını KHAK (%15) oluştururken, bunu BHNEK (%3) ve karsinoid tümörler (%2) takip etmektedir. Karsinoid tümörlerde ise TK'ler AK'lere göre oldukça sık görülmektedir (80). Çalışmamızda da güncel verilerle uyumlu olarak Vakaların %9,5'ini (n=18) NET'ler; %90,5'ini (n=171) ise NEK'ler oluşturmuştur. NEK grubundaki olguların büyük çoğunluğu KHAK olarak saptanmış olup, bu grup tüm NEK'lerin %76,0'ını (n=130) oluşturmuştur. Bunu %15,2 oranla BHNEK (n=26) izlemiştir. NET grubundaki olguların %55,6'sı TK (n=10), %44,4'ü AK (n=8) olarak tanımlanmıştır.

Hematoksilen-eozin (H&E) boyasıyla elde edilen morfolojik bulgulara ek olarak, NEN tanısında immünohistokimyasal (İHK) belirteçlerin değerlendirilmesi de büyük önem taşır. Kromogranin, nöral ve endokrin hücrelerin salgı veziküllerindeki yoğun çekirdekli granüllerde bulunan, nöroendokrin farklılaşmanın en özgül belirteçlerinden biridir. Sinaptofizin ise presinaptik veziküllerin integral membran glikoproteinidir ve sekretuar yapıların göstergesidir. CD56 (NCAM), hücreler arası adezyonu sağlayan bir membran glikoproteinidir ve özellikle nöral hücre kökenli tümörlerde pozitiflik gösterir. Bu üç belirteç, nöroendokrin tümörlerin tanısında yaygın şekilde kullanılır (81). Karsinoid tümörler genellikle sinaptofizin ve kromogranin A için pozitifken, bu belirteçlerin ekspresyonu NEK grubunda değişkenlik gösterir. KHAK olgularının yaklaşık %15–20'si bu iki belirteç için negatif olabilir; ancak bu olguların çoğu CD56

açısından pozitiftir. Bu nedenle, özgüllüğü düşük olmasına rağmen CD56, İnsülinoma ile ilişkili protein 1 (INSM1) yaygın kullanılmadan önce KHAK tanısında torasik patolojide sık tercih edilmiştir. Kromogranin A ise, sınırlı duyarlılığına rağmen yüksek özgüllüğü ile öne çıkmaktadır (4).

Çalışmamızda kromogranin pozitifliği, NET grubunda %100, NEK grubunda ise %82,6 oranında saptanmıştır. NEK alt grupları değerlendirildiğinde, pozitiflik oranı küçük hücreli akciğer karsinomlarında %85,9 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında KHAK'lerinde kromogranin pozitifliği %4,2'den %52 arasında değişen geniş bir aralıkta gözlenmektedir (81–83). Ye ve ark. çalışmasında bu oran %4,2 çıkmakla birlikte çalışmaya sadece 24 KHAK olgusu dahil edilmesi bu düşük oranı açıklayabilir (82). Bunun dışında farklı çalışmalardaki tümörlerin diferansiyasyon düzeyleri, sekresyon özellikleri de boyanma oranlarını etkileyebilir. Çalışmamızda olguların %87,1'inin biyopsi materyali olması, sınırlı tümör alanı nedeniyle kromogranin pozitifliğini etkileyebilir; bu durum, pozitiflik oranımızın değişkenliğini açıklayabilir.

Kromogranin A pozitifliği literatürde BHNEK'lerde KHAK'a kıyasla daha yüksek oranlarda görülmekle birlikte çalışmamızda bu bulgulardan farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Rossi ve ark. BHNEK'lerde pozitiflik oranını %85 gibi yüksek oranlarda saptanmış iken Rooper ve ark. çalışmasında %47,8 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise BHNEK olgularının %72'sinde pozitiflik belirlenmiştir (84,85). Bu çalışmalarda kromogranin A BHNEK'lerde fokal ve düşük yoğunluklu boyanma gösterebilmesi nedeniyle, tanısal değeri sınırlı olabilmektedir ve mutlaka diğer nöroendokrin belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sinaptofizin, nöroendokrin tümörlerin tanısında en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerden biridir ve nörosekretuar granüllere karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle özellikle iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde yaygın pozitiflik göstermektedir (86). Çalışmamızda KHAK'larda sinaptofizin pozitifliği %92,2 saptanırken, BHNEK grubunda bu oran %73,1 olarak bulunmuştur. Zheng ve

ark. çalışmasında KHAK'lerinin %87,3, BHNEK'lerinin ise %87'sinde pozitif olduğı, Yatabe ve ark. derlemesinde ise KHAK'lerinde pozitifliğin %57-83 arasında, BHNEK'lerinde ise %62-82 arasında olduğu gösterilmiştir (42,81). Rooper ve ark. ise KHAK ve BHNEK'lerde sırasıyla %61,5 ve %60,9 pozitiflik oranları saptamışlar ve bu nispeten düşük oranlardan yola çıkarak geleneksel nöroendokrin markerların yerine duyarlılık ve özgüllük açısından daha üstün belirteç olan INSM1'in de tanıda kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (85).

Bir diğer nöroendokrin belirteç olan CD56 pozitifliği çalışmamızda KHAK'larda %95,2 olarak bulunmuşken literatürde KHAK'larda oranlar %57 ile %92,8 arasında değişmektedir (84,87). Çalışmamızda BHNEK'lerde CD56 %100 gibi yüksek oranlarda boyanabilmekle birlikte Ye ve ark. çalışmasında yalnızca %36,4'ünde pozitiflik saptanmıştır. Yazarlar CD56'nın aynı tümör içinde farklı bölgelerde bile negatif olabileceğini, bu nedenle özellikle BHNEK'lerde tek başına kullanılmasının yetersiz olabileceğine dikkat çekmişlerdir (82,88).

Karsinoid tümörler nöroendokrin diferansiyasyonu gösteren hücrelerden gelişir ve immünohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin A ve CD56 gibi belirteçlerle pozitiflik gösterirler. Özellikle kromogranin A, iyi diferansiye karsinoidlerde yüksek duyarlılıkla pozitiflik verir ve tanıda sıkça kullanılır (2). Çalışmamızda karsinoid tümörlerin tamamında (%100) kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 boyanması saptanmış olup bu bulgu, iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde bu belirteçlerin yüksek duyarlılığını ve tanısal güvenilirliğini bir kez daha doğrulamaktadır. Yeh ve ark. çalışmasında kromogranin A için %93,9, sinaptofizin %96,7, CD56 ise %82,7 oranında pozitiflik saptamışlardır. Bu çalışmada TK ve AK'lerde iyi diferansiyasyon ile uyumlu olarak sinaptofizin ve kromogranin A ekspresyonu genellikle daha belirgin olduğunu; buna karşın KHAK ve BHNEK gibi yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlarda CD56 pozitifliği daha sık gözlenmekte, bu da bu tümörlerin artmış proliferatif aktivite ve daha agresif biyolojik davranışıyla açıklanmaktadır (88).

TTF-1, tiroid, akciğer ve beyin gelişiminde görevli, dokuya özgü gen ekspresyonunu düzenleyen NKX2 ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. Tiroidde hormon senteziyle ilişkili genleri, akciğerde ise sürfaktan proteinleri ve Clara hücresi sekresyon proteinini aktive eder. Bu genin eksikliği, ilgili organların gelişiminde bozukluklara yol açar (89). Çalışmamızda TTF-1 pozitifliği, NET'lerde %64,3, NEK'lerde ise %81,2 olarak saptanmış olup sırasıyla %66,7 ve %82,8'inde örnekler kuvvetli boyanmıştır. KHAK grubunda TTF-1 pozitifliği %84,8, BHNEK grubunda ise %80,0 olarak saptanmıştır. Möller ve ark.'nın çeşitli organlardan kaynaklanan 15.564 tümörü inceleyen çalışmasında akciğer adenokarsinomlarında %94,3, akciğerin de dahil olduğu farklı organlara ait nöroendokrin karsinomlarda ise %80'e kadar pozitif boyanma göstermişlerdir. Akciğer adenokarsinomlarda yüksek oranlarda pozitif saptanması, KHAK gibi NEK'lerin hem torasik hem de ekstra-torasik kökenlerinde pozitif saptanabildiğinden, primer odak ayrımı yapmada yetersiz olması gibi nedenlerden dolayı özgüllüğü oldukça düşüktür. Adenokarsinomları diğer tümörlerden ayırt etmede TTF-1 (+) ve Napsin-A (+) kombinasyonu %99,1 gibi yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş ve NEK'ları dışlamada bu iki markerin pozitifliğinin kullanılabileceği belirtilmiştir (90,91).

Akciğer karsinoidlerinin yaklaşık %50'si TTF-1 için pozitiflik gösterir; ancak bu boyanma akciğer adenokarsinomu veya KHAK'da tipik olarak görülen güçlü ve yaygın TTF-1 ekspresyonunun aksine zayıf ve fokaldir. Periferik karsinoidlerin, santral yerleşimli olanlara kıyasla TTF-1 pozitifliği daha sık görülmektedir (4). Georgakopoulou ve ark. NET'lerin ise yalnızca %11,8'inde TTF-1 pozitifliği saptamışlardır (92). Çalışmamızda ise karsinoid tümörlerin %64,3'ünde TTF-1 boyanmış olup büyük çoğunluğunun (%66,7) periferik yerleşimli tümörler olması nispeten yüksek boyanma oranlarını açıklayabilir. Literatür verilerinden farklı olarak olguların çoğu (%66,7) TTF-1 ile kuvvetli boyanmıştır.

Keratinler, epitel ve epidermal hücrelerde bulunan ve bu hücrelerin iskelet sistemini oluşturan yapısal proteinlerden oluşan geniş bir ailedir. Pansitokeratin

(PANCK) da tümörün epitelyal kökenini göstermede güvenilir bir araçtır. Bu, özellikle lenfoma gibi non-epitelyal tümörlerden ayırıcı tanıda önemlidir (93). Ancak özellikle KHAK olgularında bazı örneklerde keratin negatifliği görülebilmekte, bu durum literatürde de vurgulanmaktadır. PANCK ekspresyonunun şiddetindeki değişkenlik, NEK'lerin heterojen biyolojik davranışını ve farklılaşma düzeylerini yansıtabilir. Menz ve ark. tüm KHAK olgularında (%100) güçlü PANCK pozitifliği bildirirken, bizim çalışmamızda KHAK'lerde %91,3 oranında pozitiflik ve daha çokoranda zayıf boyanma izlenmiştir (94). Bu farklılıklar örneklem yapısı, antikor seçimi veya boyama protokollerine bağlı olabilir ve NEK tanısında keratin panelinin dikkatli yorumlanmasını gerekli kılar.

Napsin A, özellikle TTF-1 ile birlikte akciğer adenokarsinomunu skuamöz hücreli karsinom ve KHAK'dan ayırt etmede kullanılan belirteçtir (95). Turner ve ark. 1.674 olgunun yer aldığı geniş bir çalışmada, akciğer adenokarsinomlarda Napsin A pozitiflik oranı %87 olarak saptamışlar ve TTF-1'den daha yüksek (%64) oranda olduğunu göstermişlerdir (95). Bir başka çalışmada da adenokarsinomların %83'ünde Napsin A pozitifliği saptanmış; aynı çalışmada adenokarsinomları saptanamada Napsin A'nın duyarlılığının %83, özgüllüğünün %98 olduğunu saptamakla birlikte pozitif prediktif değeri %99 gibi yüksek bir oranda bulunması dikkat çekicidir (96). Bizim çalışmamızda ise adenokarsinomların %84,2'sinde Napsin A pozitiflik oranı literatür verileriyle uyumludur. Ayrıca olgularının %87,5'inde boyanma yaygın, %81,3'ünde ise boyanma kuvvetli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda SHK olgularının hiçbirinde (%0) Napsin A boyanması saptanmamıştır. Bu bulgu, Ordóñez ve ark.'nın 90 primer pulmonerskuamöz hücreli karsinom olgusunu değerlendirdikleri çalışmayla uyumludur. Söz konusu çalışmada da tümör hücrelerinde Napsin A pozitifliği izlenmemiş, yalnızca arada sıkışmış tip II pnömositler ve alveolar makrofajlar nedeniyle yanlış pozitiflikler bildirilmiştir (97). Bu durum, Napsin A'nın skuamöz hücreli karsinomlarda özgül olmadığını ve pozitifliğin dikkatle yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

CK7, başta akciğer olmak üzere birçok organın epitel hücrelerinde doğal olarak eksprese edilir ve bu ekspresyon paterni, akciğerdeki tümörlerin kökenini saptamada yol gösterici olabilir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde CK7 genellikle adenokarsinomlarda belirgin şekilde pozitifken, skuamöz hücreli karsinomlarda genellikle negatif ya da düşük düzeyde ekspresyon göstermektedir (42). Nagashio ve ark. KHAK ve BHNEK'lerde sırasıyla CK7 pozitifliğini %63 ve %90 olarak bulmuşlar; CK7 ile birlikte CK8, 18 ve 19'un birlikte boyanmasının BHNEK'iKHAK'den ayırt etmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (98). Çalışmamızda CK7 pozitifliği, KHAK'da %77,8, BHNEK'de ise %88,2 oranında saptanmıştır. CK7 yaygınlığı açısından, yaygın boyanma BHNEK'lerde %100, KHAK'da %82,9'unda saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, CK7'nin özellikle BHNEK'lerde yüksek pozitiflik ve yaygın ekspresyon göstermesiyle tanısal ayrımda değerli olabileceğini göstermektedir. Bu durum, CK7'nin KHAK ve BHNEK ayırıcı tanısında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Bhatti ve ark. çalışmasında ise CK7 pozitifliği KHAK'de %63,6, skuamöz hücreli karsinomda %53,9, adenokarsinomlarda ise %100 oranında saptanmış olmakla birlikte literatürde CK7 adenokarsinomlarda genellikle %100'e kadar pozitif iken skuamöz hücreli karsinomlarda ise %5,6 gibi oldukça düşük oranlarda pozitiflik gösterilmiştir (99–101). Çalışmamızda ise adenokarsinomlarda CK7 %93,3 oranında pozitif iken bu oran skuamöz hücreli karsinomlarda %33,3 oranındadır. Çalışmamızdaki sonuçlar, CK7'nin adenokarsinomlarda yüksek pozitiflik oranını korurken, skuamöz hücreli karsinomlarda literatürdeki bazı çalışmalardan daha yüksek pozitiflik göstermekle birlikte yüksek pozitiflik oranı yalnızca 3 skuamöz hücreli karsinom örneğinde CK7 araştırılması ile açıklanabilir.

Ki-67 proliferasyon indeksi, NET sınıflandırılması ve prognostik ayrımında önemli bir biyobelirteçtir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 sınıflamasına göre, tipik karsinoidler genellikle %0–5, atipik karsinoidler %5–20, yüksek dereceli NEK'ler ise

çoğunlukla %50'nin üzerinde Ki-67 indeksine sahiptir. Çalışmamızda histolojik alt tipler arasında anlamlı fark bulunmuş; TK'larda ortalama Ki-67 %4,88, AK'larda %6,14 olarak belirlenmiştir. Yüksek dereceli tümörlerden KHAK ve BHNEK'lerde ise ortalama Ki-67 değerleri sırasıyla %90 ve %70 olarak saptanmış olup, bu bulgular literatürde vurgulanan sınıflamayı desteklemektedir (46,86,102). Sonuçlarımız, Ki-67 indeksinin NEN'lerin derecelendirilmesinde güvenilir bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir.

Akciğer nöroendokrin tümörlerinde mitotik aktivite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2021 sınıflamasına göre tümörleri ayırmada temel parametrelerden biridir. TK'lar her 2 mm² alanda <2 mitoz sayısı ile tanımlanırken; AK'larda bu değer 2–10, KHAK ve BHNEK gibi yüksek dereceli tümörlerde ise >10 mitoz/2 mm² olarak saptanır (Travis 2021). Mitoz sayısı bu anlamda sadece sınıflandırma değil, aynı zamanda prognostik değerlendirme açısından da önemlidir. Özellikle mitotik aktivitesi yüksek olup klasik morfolojik özelliklerle örtüşmeyen bazı AK olgularının moleküler olarak BHNEK ile daha fazla benzerlik gösterdiği; bu tür olguların "gri zon" tümörler olarak tanımlandığı bildirilmiştir (50,103). Bu veriler, mitotik sayımının NET'ler ile yüksek dereceli NEN'ler arasındaki ayrımda güvenilir bir prognostik ve tanısal kriter olduğunu ortaya koymaktadır (104,105). Çalışmamızda da 2 mm^2'deki median mitoz değerleri NET'lerde 1 iken NEK grubunda 27 olarak saptanmış veistatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur; KHAK'da 25,5 olan median değer BHNEK'de 42 saptanmıştır. Çalışmamızda KHAK olgularına kıyasla BHNEK olgularında mitoz sayısının medyan değerinin daha yüksek bulunmasının, KHAK olgularının büyük ölçüde biyopsi materyaline dayanması ve bu örneklerde sık karşılaşılan ezilme artefaktlarının mitoz değerlendirmesini sınırlamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buna karşın, BHNEK olgularının çoğunlukla rezeksiyon materyalinden elde edilmiş olması, daha geniş ve optimal değerlendirme alanları sağlamış olabilir. Sazonova ve ark. karsinoid tümörlerde median mitoz değerinin 2,71 olduğunu, bu değerin BHNEK'de %73,7 olup karsinoidlere göre oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir (105). Bu bulgular, çalışmamızın sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, mitotik

aktivitenin yalnızca tanısal sınıflandırmada değil, aynı zamanda nöroendokrin tümörlerin biyolojik davranışlarını ve prognozlarını öngörmede de güvenilir ve güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Nöroendokrin neoplazilerde (NEN) hücre döngüsünü düzenleyen Rb/pRb ekseninin bozulması, özellikle yüksek dereceli alt tiplerde tümör biyolojisi ve prognoz açısından kritik bir rol oynamaktadır. Retinoblastom proteini (pRb), G1/S fazı geçişini kontrol eden temel bir tümör baskılayıcıdır ve kaybı, hücresel proliferasyonun hızlanmasına ve tümörlerin daha agresif seyretmesine yol açar. Çeşitli çalışmalarda, RB1 gen mutasyonları ve pRb ekspresyon kaybının küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve KHAK-benzeri büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda (BHNEK) yüksek oranda (%90–100) olduğu, buna karşılık karsinoidlerde nadiren görüldüğü bildirilmiştir (107,110). Ayrıca, RB1 inaktivasyonu, EZH2 aşırı ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmalarla kemoterapi direnci ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (106). (Lantuejoul 2020). Bu nedenle, pRb'ninimmünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, NEN'lerin alt tip ayrımı, prognostik sınıflama ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde giderek daha önemli hale gelmektedir.

Rb gen kaybı ve pRb ekspresyonunun yokluğu, özellikle yüksek dereceli nöroendokrin neoplazilerde (NEN) tanısal ve prognostik açıdan kritik moleküler değişikliklerdir. Çalışmamızda pRb negatifliği nöroendokrin karsinomlarda (NEK) %80,1 oranında, karsinoidlerde ise %22,2 oranında saptanmıştır. Alt tiplere göre değerlendirildiğinde, pRb kaybı küçük hücreli akciğer karsinomlarında (KHAK) %86,2, büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda (BHNEK) ise %53,8 oranında bulunmuş; median H-score değerleri KHAK için 0 (25–75. persentil: 0–0), BHNEK için 10 (25–75. persentil: 0–46) olarak belirlenmiştir. Karsinoidlerde ise TK olguların %20'inde pRb kaybı görülürken, AK olgularının %25'inde kayıp gözlendi. Bu sonuçlar, yüksek dereceli tümörlerde pRb kaybının yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, NEK olgularında klasik nöroendokrin belirteçlerden (kromogranin, sinaptofizin, CD56) negatif olan alt gruplarda pRb kaybı daha belirgin

bulunmuştur. Kromogranin, sinaptofizin ve CD56 negatif örneklerin sırasıyla %56, %61 ve %66,6'sında pRb negatifliği görülmüştür. En az iki markerin negatif olduğu 10 olgunun 5'inde (%50) ve TTF-1 ile birlikte tüm markerlerin negatif olduğu 2 olgunun 1'inde (%50) pRb kaybı saptanmıştır.Bu da nöroendokrin belirteçlerin negatif olduğu tanısal zorluk yaratan tümörlerde pRb kaybının NEK tanısını destekleyebileceğini göstermektedir.

Literatürdeki veriler de bu bulguları desteklemektedir. Hermans ve arkadaşları, BHNEK'lerde pRb kaybının özellikle KHAK-benzeri alt tiplerde belirgin olduğunu ve bu olguların sıklıkla düşük nöroendokrin marker ekspresyonu gösterdiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada, kromogranin, sinaptofizin ve CD56'den en az ikisinin negatif olduğu 3 BHNEK olgusunun 1'inde tüm markerler tamamen negatif olmasına rağmen pRb kaybı saptandığı rapor edilmiştir (107). Liang ve arkadaşlarının serisinde de nöroendokrin marker ekspresyonu zayıf veya negatif olan "BHNEK-null" olgularında pRb kaybının yaygın olduğu ve bu alt grubun biyolojik olarak daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (108). Benzer şekilde Beasley ve arkadaşları, p16/cyclin D1/Rb yolak bozukluklarını inceledikleri çalışmada pRb kaybını tipik karsinoidlerde (%0) hiç gözlemezken, atipik karsinoidlerde %21, BHNEK'lerde %68 ve KHAK'larda %87 oranında saptamış; pRb negatif tümörlerin %92'sinde p16 pozitifliği belirlenmiş ve p16 ile pRb arasındaki ters ilişkinin özellikle yüksek dereceli tümörlerde (%94) belirgin olduğunu göstermiştir (6). İgarashi ve arkadaşları da karsinoidlerdep Rb kaybı gözlemezken BHNEK'lerde %49, KHAK'larda %84 oranında pRb ekspresyon kaybı saptamıştır (109). Papaxoinis ve arkadaşları, pRb-/cyclin D1-/p16+ immünohistokimyasal profil kombinasyonunun KHAK ile BHNEK ayrımında %97,3 doğruluk sağladığını ve BHNEK'lerin yaklaşık yarısında pRb ekspresyonunun korunduğunu rapor etmiştir. Aynı çalışmada pRb ve cyclin D1 negatifliği KHAK'ların %97,8'inde, BHNEK'lerin ise yalnızca %4,9'unda gözlenmiş; pRb kaybının yanında cyclin D1 negatifliğinin de tanıda yararlı olduğu vurgulanmıştır (110). Wang ve arkadaşları da 92 olguluk serilerinde KHAK'ların %93,3'ünde ve BHNEK'lerin %50'sinde pRb kaybı saptamış; BHNEK'leri moleküler alt tiplerine

göre ayırdıklarında KHAK-benzeri grupta pRb kaybının %100, KHDAK-benzeri grupta ise pRb boyanmasının genellikle korunduğunu bildirmiştir. Ayrıca, yalnızca immünohistokimya ile pRb kaybı gösteren ancak tüm genom sekanslamada RB1 mutasyonu saptanmayan 7 BHNEK olgusunun varlığı, RB1'in genomik yeniden düzenlenmelerle (özellikle intron kırılma noktaları) inaktive olabileceğini düşündürmüş ve immünohistokimyanın RB1 bozukluklarını belirlemede tüm genom sekanslamadan daha duyarlı ve pratik bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (59).

Genetik düzeyde yapılan çalışmalar da pRb kaybının temellerini desteklemektedir. Simbolo ve arkadaşları, 148 olguluk serilerinde RB1 mutasyon ve kopya kayıplarının özellikle yüksek dereceli alt tiplerde (BHNEK ve KHAK) yoğunlaştığını; RB1 delesyonununKHAK'larda %69,7, BHNEK'lerde %55,6, atipik karsinoidlerde %11,4 ve tipik karsinoidlerde %24,5 oranında olduğunu bildirmiştir. Bu delesyonlar çoğunlukla KHAK'larda homozigot kayıp şeklindedir (%39,4). RB mutasyonları BHNEK'lerde %15, KHAK'larda %24 oranında bulunmuş ve RB1 mutasyonu tüm NEN serilerinde bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (111). Ayrıca, epigenetik mekanizmalar da Rb inaktivasyonuna katkıda bulunabilir. Lantuejoul ve arkadaşları, normalde RB1 tarafından baskılanan bir E2F hedefi olan EZH2'nin aşırı ekspresyonunun KHAK'larda yaygın olduğunu ve pRb kaybına bağlı olarak EZH2'nin aşırı aktivasyonunun kemoterapi direnci ve daha kısa sağkalıma yol açabileceğini belirtmiştir (106). Aldana ve arkadaşları, 208 KHAK olgusunda pRb ekspresyonunun %89'unda tamamen kaybolduğunu, %11'inde korunduğunu; pRb kaybı olan olguların %84'ünde RB1 mutasyonu saptanırken geri kalanların vahşi tip olduğunu bildirmiştir. Bu durum, pRb ekspresyonunun varlığının her zaman fonksiyonel Rb anlamına gelmediğini ve düşük seviyede ekspresyon gösteren olgularda mutasyona uğramış, işlevsiz Rb bulunabileceğini göstermekte; p16 ve cyclin D1 gibi ek belirteçlerle doğrulamanın önemini vurgulamaktadır (112). Metovic ve arkadaşları ise BHNEK'lerin yaklaşık %40'ının KHAK-benzeri (RB1/TP53 mutasyonlu), %50'sinin KHDAK-benzeri (RB1 korunmuş), geri kalanının ise karsinoid-benzeri genetik profile sahip olduğunu rapor etmiş ve tüm BHNEK'lerin

KHAK protokollerine göre tedavi edilmemesi gerektiğini vurgulamıştır (113). Çalışmamızda BHNEK'lerde pRb pozitifliğinin %46,2 olarak bulunması, bu iki grup tümörün farklı genetik heterojen yapısını destekler niteliktedir.

PRb kaybının prognostik ve klinik yansımaları da dikkat çekicidir. Beasley ve arkadaşları, pRb negatifliğinin tüm NEN'lerde anlamlı şekilde daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu (P<0,001) bildirmiş, ancak her alt tip içinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızda NEK'lerde pRb kaybı olan grupta 6 aylık sağkalım %44,7, pRb pozitif grupta ise %62,5 bulunmuş; ortalama yaşam süresi sırasıyla 7,4 ay (6,0–8,8) ve 8,4 ay (6,4–10,4) olarak belirlenmiştir. Bu veriler, pRb kaybının kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir. Trandafir ve arkadaşları, pRb ekspresyonuna dayalı BHNEK sınıflamasının sadece prognostik değil, tedavi seçiminde de kritik olduğunu; pRb kaybı olan BHNEK'lerin KHAK'a benzer kompakt hücreler ve yoğun kromatin ile, pRb korunan BHNEK'lerin ise daha pleomorfik hücreler ve açık kromatin yapısıyla ayırt edilebildiğini ve pRb durumunun H&E kesitlerinden daha ayrıntılı inceleme ile tahmin edilebildiğini göstermiştir (114). Bu bulgular, pRb'nin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik ve tedavi planlamasında da kritik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde pRb ekspresyonu ve kaybı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, KHDAK olgularını içeren serilerde pRb kaybı oranlarının genellikle %15–31 aralığında seyrettiği görülmektedir. Örneğin, Dworakowska ve ark. 195 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında örneklerin %29'unda pRb negatifliği saptamış; Otsuka ve ark. ise 114 adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgusundan oluşan serilerinde pRb kaybını %29,8 oranında bildirmiştir (115,116). Xue ve ark., yalnızca adenokarsinom olgularını inceledikleri 50 olguluk serilerinde pRb kaybını %24 olarak saptamış, bu kaybın diferansiyasyon derecesinden bağımsız bir olay olduğunu ifade etmiştir (117). Sun ve ark., 102 adenokarsinom olgusunda pRb negatifliğini %41,1 oranında tespit ederken, tümöre komşu normal dokularda bu oran

%8,2 olarak bulunmuş ve pRb kaybının tümöral transformasyonla ilişkili önemli bir biyolojik olay olduğuna işaret etmiştir (118,119). 50 SHK ile yapılan başka bir çalışmada ise SHK olgularının %16'sında pRb kaybı saptanmıştır. Yazarlar ayrıca pRb kaybının p16 ve p53 anormalliklerine göre daha düşük oranda görüldüğü, ancak SHK gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu belirtilmişlerdir (119). Myong ve ark. çalışmasında ise SHK'ların %31'inde pRb kaybı saptanmış; bu kaybın p16 kaybı ve cyclin D1 overekspresyonu ile birlikte kötü prognozu gösterdiğine dikkat çekmişlerdir (120).

Histolojik alt tiplere göre verilerin ayrıldığı çalışmalarda ise pRb kaybının adenokarsinomlarda skuamöz hücreli karsinomlara kıyasla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Leversha ve ark., 305 KHDAK olgusunun değerlendirildiği çalışmalarında skuamöz hücreli karsinomlarda pRb kaybını %14,4, adenokarsinomlarda ise %32,6 olarak bildirmiştir (121). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, toplam 60 olgunun %30'unda pRb boyanma kaybı saptanmış; alt tiplere bakıldığında bu oran adenokarsinomlarda %55,2, skuamöz hücreli karsinomlarda ise %6,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, pRb boyanan adenokarsinom olgularının %92,3'ünde boyanmanın zayıf olması, çalışmamıza dahil edilen adenokarsinomlarda pRb yolunun fonksiyonel olarak bozulduğunu ve ekspresyonun sınırlı düzeyde korunduğunu düşündürmektedir. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda adenokarsinonlarda pRb kaybı literatürden yüksek olmakla birlikte çalışmamıza nispeten az sayıda (29) adenokarsinom olgusunun dahil edilmesi ve kullanılan antikor klonunun farklı olması, değerlendirme eşiğinde farklılıkların olması gibi nedenlerle bu yüksek oranlar açıklanabilir.

Çalışmamızda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlarda sağ kalım verilerine ulaşılamadığı için değerlendirilememekle birlikte literatürdeki sağkalım ve prognoz açısından sonuçlar heterojenlik göstermektedir. Ceccini ve ark.'nın yalnızca adenokarsinomlardan oluşan serisinde pRb kaybı olan olgularda 5 yıllık sağkalım %92 iken pRb pozitif olgularda %49 bulunmuş ve ilginç şekilde pRb kaybının daha iyi

prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (122). Otsuka ve ark.'nın çalışmasında ise pRb pozitif tümörlerde 5 yıllık relapssız sağkalım %69,3 iken pRb negatif tümörlerde %50 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (116). Xue ve ark. da pRb kaybının sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını bildirmiştir (119). Dworakowska ve ark. ise pRb kaybının, tek başına veya p53 ile birlikte değerlendirildiğinde ne hastalıksız sağkalımı ne de genel sağkalımı anlamlı biçimde etkilemediğini belirtmiştir (115). Bu nedenle, pRb kaybının KHDAK'da sık bir moleküler değişiklik olmasına karşın, tek başına güvenilir bir prognostik belirteç olarak kullanımı sınırlıdır. Özellikle adenokarsinomlarda pRb kaybı ve zayıf ekspresyonun yaygınlığı, pRb yolunun inaktivasyonunun tümör biyolojisinde önemli bir role sahip olduğunu gösterse de prognostik anlamının belirlenebilmesi için p16, p53 ve proliferasyon belirteçleri gibi diğer faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda değerlendirilen akciğer tümörlerinde, pRb kaybının histolojik alt tiplere göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. En yüksek pRb kaybı oranı küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olgularında izlenmiş, bunu büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve adenokarsinomlar takip etmiştir. Skuamöz hücreli karsinom (SHK) grubunda ise pRb kaybı oldukça düşük oranda tespit edilmiştir.
- pRb H-skorları incelendiğinde, SHK grubunda medyan skorun yüksek olduğu, buna karşın adenokarsinom ve özellikle nöroendokrin karsinom (NEK) grubunda skorların anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. NEK grubunda H-skorları çoğunlukla sıfıra yakın düzeylerde bulunmuştur.
- NEK grubu alt tipleri değerlendirildiğinde, KHAK olgularında pRb kaybının BHNEK'ye kıyasla anlamlı olarak daha sık görüldüğü, buna karşın BHNEK grubunda düşük düzeyde de olsa kısmi pRb ekspresyonunun daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, BHNEK'nin daha heterojen bir biyolojik davranış gösterdiğine işaret etmektedir.
- Düşük dereceli nöroendokrin tümörlerde (tipik ve atipik karsinoid), pRb kaybı nadir saptanmış ve H-skorlar genellikle düşük düzeyde olmakla birlikte, yüksek dereceli tümörlere göre daha farklı bir dağılım göstermiştir.
- Primer ve metastatik NEK örnekleri arasında pRb ekspresyonu, boyanma yüzdesi ve H-skorları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu durum, pRb kaybının tümörün biyolojik yapısına bağlı bir özellik olduğunu ve metastatik süreçten bağımsız geliştiğini düşündürmektedir.
- Nöroendokrin belirteçlerin (kromogranin, sinaptofizin, CD56) negatif olduğu NEK olgularında pRb kaybı daha sık gözlenmiş, bu da pRb'nin klasik belirteçlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya katkı sağlayabilecek bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur.
- Adenokarsinom, SHK ve NET gibi pRb kaybının düşük veya sınırlı olduğu tümör tipleriyle karşılaştırıldığında, NEK grubunda hem pRb kaybının sıklığı

hem de H-skorlarının düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç, pRb'nin agresif tümör biyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2019. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2021. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2019
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. Vol. 17, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.; 2022. p. 362–87.
3. Fernandez-Cuesta L, Sexton-Oates A, Bayat L, Foll M, Lau SCM, Leal T. Spotlight on Small-Cell Lung Cancer and Other Lung Neuroendocrine Neoplasms. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2023 May;(43).
4. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. Vol. 35, Modern Pathology. Springer Nature; 2022. p. 36–50.
5. Indovina P, Pentimalli F, Conti D, Giordano A. Translating RB1 predictive value in clinical cancer therapy: Are we there yet? Vol. 166, Biochemical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2019. p. 323–34.
6. Beasley MB, Lantuejoul S, Abbondanzo S, Chu WS, Hasleton PS, Travis WD, et al. The P16/cyclin D1/Rb pathway in neuroendocrine tumors of the lung. Hum Pathol. 2003 Feb 1;34(2):136–42.
7. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. Early Hum Dev. 2007 Dec;83(12):789–94.
8. Lewin G, Hurtt ME. Pre- and Postnatal Lung Development: An Updated Species Comparison. Vol. 109, Birth Defects Research. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1519–39.
9. Mullassery D, Smith NP. Lung development. Semin Pediatr Surg. 2015;24(4):152–5.
10. Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska. 2016;13(1):26–30.
11. Rokicki, W., Rokicki, M., Wojtacha, J., & Dżeljijli, A. (2016). The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery, 13(1), 26–30. https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58961
12. Reid L, Meyrick B, Antony VB, Chang LY, Crapo JD, Reynolds HY. The mysterious pulmonary brush cell: A cell in search of a function. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005. p. 136–9.
13. Ridge C, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. Semin Intervent Radiol. 2013;30(2):93–8.
14. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. Cancer. 2014 Sep 1;120(18):2883–92.
15. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Vol. 13, Oncology Letters. Spandidos Publications; 2017. p. 535–42.
16. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, et al. A risk model for prediction of lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 May 2;99(9):715–26.

17. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, Chansky K, Hoering A, Rusch V, et al. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2023 May 1;18(5):564–75.
18. Van Schil PE, Asamura H, Nishimura KK, Rami-Porta R, Kim YT, Bertoglio P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T-Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2024 May 1;19(5):749–65.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. New England Journal of Medicine. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
20. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer . New England Journal of Medicine. 2013 Jun 20;368(25):2385–94.
21. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation . New England Journal of Medicine. 2021 Jun 24;384(25):2371–81.
22. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. Journal of Thoracic Oncology. 2018 Sep 1;13(9):1302–11.
23. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015 May 21;372(21):2018–28.
24. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: Analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. Annals of Thoracic Surgery. 2004 Jul;78(1):216–21.
25. Miédougé, M., Rouzaud, P., Salama, G., Pujazon, M. C., Vincent, C., Mauduyt, M. A., Reyre, J., Carles, P., & Serre, G. (1999). Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. British journal of cancer, 81(6), 1059–1065. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690807
26. Tas F, Aydiner A, Demir C, Topuz E. Serum Lactate Dehydrogenase Levels at Presentation Predict Outcome of Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. 2001.
27. Özmen S, Demirağ F, Şipal S. Akciğer Adenokarsinomlarında Patern Analizi ve Derecelendirme. Atatürk Univ Fac Med J Surg Med Sci. Aralık 2022;1(3):105-117.
28. Sivakumar S, San Lucas FA, McDowell TL, Lang W, Xu L, Fujimoto J, et al. Genomic landscape of atypical adenomatous hyperplasia reveals divergent modes to lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2017 Nov 15;77(22):6119–30.
29. Nicholson AG, Tsao MS, Travis WD, Patil DT, Galateau-Salle F, Marino M, et al. Eighth Edition Staging of Thoracic Malignancies Implications for the Reporting Pathologist.

30. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. Vol. 10, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc; 2015. p. 1243–60.
31. Çakır İE. Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve Patern Analizi. Akd Tıp D. 2024;10(3):572-9.
32. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk A, Dacic S, Kerr KM, Lissenberg-Witte B, et al. Defining Morphologic Features of Invasion in Pulmonary Nonmucinous Adenocarcinoma With Lepidic Growth: A Proposal by the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. Journal of Thoracic Oncology. 2023 Apr 1;18(4):447–62.
33. Solis, L. M., Behrens, C., Raso, M. G., Lin, H. Y., Kadara, H., Yuan, P., Galindo, H., Tang, X., Lee, J. J., Kalhor, N., Wistuba, I. I., & Moran, C. A. (2012). Histologic patterns and molecular characteristics of lung adenocarcinoma associated with clinical outcome. *Cancer*, *118*(11), 2889–2899. https://doi.org/10.1002/cncr.26584
34. Thunnissen E, Blaauwgeers H, Filipello F, Lissenberg-Witte B, Minami Y, Noguchi M, et al. A reproducibility study on invasion in small pulmonary adenocarcinoma according to the WHO and a modified classification, supported by biomarkers. Lung Cancer. 2025 Jan 1;199.
35. Borczuk AC. Updates in grading and invasion assessment in lung adenocarcinoma. Vol. 35, Modern Pathology. Springer Nature; 2022. p. 28–35.
36. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Cribriform Subtype is an Independent Predictor of Recurrence and Survival After Adjustment for the Eighth Edition of TNM Staging System in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Feb 1;14(2):245–54.
37. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(2):244–85.
38. Zhang Y, Li J, Wang R, Li Y, Pan Y, Cai D, et al. The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma. Sci Rep. 2014 Nov 24;4:1–6.
39. De Oliveira Duarte Achcar R, Nikiforova MN, Yousem SA. Micropapillary Lung adenocarcinoma EGFR, K-ras, and BRAF mutational profile. Am J Clin Pathol. 2009 May;131(5):694–700.
40. Xu L, Li C, Lu H. Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. Vol. 8, Translational Cancer Research. AME Publishing Company; 2019. p. 2924–32.
41. Berezowska S, Maillard M, Keyter M, Bisig B. Pulmonary squamous cell carcinoma and lymphoepithelial carcinoma – morphology, molecular characteristics and differential diagnosis. Vol. 84, Histopathology. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 32–49.
42. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Mar 1;14(3):377–407.
43. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. In: Neuroendocrinology. 2004. p. 3–7.

44. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. Vol. 19, Neoplasia (United States). Neoplasia Press, Inc.; 2017. p. 991–1002.
45. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems [Internet]. 2010. Available from: www.pancreasjournal.com
46. Pelosi G, Travis WD. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. Vol. 113, Pathologica. Pacini Editore S.p.A./AU-CNS; 2021. p. 377–87.
47. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology. 2015 Aug 1;26(8):1604–20.
48. Herde RF, Kokeny KE, Reddy CB, Akerley WL, Hu N, Boltax JP, et al. Primary Pulmonary Carcinoid Tumor A Long-term Single Institution Experience. Vol. 41, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 24–9.
49. Rekhtman N, Tischfield SE, Febres-Aldana CA, Lee JJK, Chang JC, Herzberg BO, et al. Chromothripsis-Mediated Small Cell Lung Carcinoma. Cancer Discov. 2025 Jan 1;15(1):83–104.
50. Baine MK, Rekhtman N. Multiple faces of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: Update with a focus on practical approach to diagnosis. Vol. 9, Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company; 2020. p. 860–78.
51. Fasano M, Corte CM Della, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma from epidemiology to therapy. Vol. 10, Journal of Thoracic Oncology. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1133–41.
52. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. Clin Lung Cancer. 2016 Sep 1;17(5):e121–9.
53. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Current Understanding and Challenges. Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
54. Çakır A, Sayın DB, Korkmaz M, Korkmaz F, Özer E. Akciğer kanserlerinde histopatolojik tanı ve sınıflama: Güncel bilgiler. Türkiye Klinikleri J Pathol-Special Topics. 2017;10(2):80–8.
55. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS, Sica G, Kuk D, Sima CS, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: A single institution experience. Annals of Thoracic Surgery. 2011 Oct;92(4):1180–7.
56. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, et al. Genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Clinical Cancer Research. 2017 Feb 1;23(3):757–65.
57. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II. Pathology and classification of SCLC. Vol. 13, Cancers. MDPI AG; 2021. p. 1–11.

58. Hamilton G, Rath B. Mesenchymal-epithelial transition and circulating tumor cells in small cell lung cancer. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer New York LLC; 2017. p. 229–45.
59. Wang W, Hodkinson P, McLaren F, Mackean MJ, Williams L, Howie SEM, et al. Histologic assessment of tumor-associated CD45+ cell numbers is an independent predictor of prognosis in small cell lung cancer. Chest. 2013;143(1):146–51.
60. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretia L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature. 2015 Aug 6;524(7563):47–53.
61. Zeng C, Qiu G, Xie X, Liu T, Chen Z, Zhang X, et al. Combined small cell lung cancer: current progress and unmet needs [Internet]. Vol. 13, Am J Cancer Res. 2023. Available from: www.ajcr.us/
62. Dolkar T, Absher K, Hao Z. Pulmonary pleomorphic carcinoma: current understanding illustrated through a case. BMJ Case Reports . 2024 Aug 30;17(8).
63. Chen Z, Liu J, Min L. Clinicopathological characteristics, survival outcomes and prognostic factors in pleomorphic carcinoma: a SEER population-based study. BMC Pulm Med. 2022 Dec 1;22(1).
64. Huang L, Feng Y, Xie T, Zhu H, Tang L, Shi Y. Incidence, survival comparison, and novel prognostic evaluation approaches for stage iii-iv pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer. BMC Cancer. 2023 Dec 1;23(1).
65. Ferrara MG, Stefani A, Simbolo M, Pilotto S, Martini M, Lococo F, et al. Large Cell Neuro-Endocrine Carcinoma of the Lung: Current Treatment Options and Potential Future Opportunities. Vol. 11, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2021.
66. Zhao W, Wang H, Peng Y, Tian B, Peng L, Zhang DC. Original Article Np63, CK5/6, TTF-1 and napsin A, a reliable panel to subtype non-small cell lung cancer in biopsy specimens [Internet]. Vol. 7, Int J Clin Exp Pathol. 2014. Available from: www.ijcep.com/
67. Owosho AA, Aguilar CE, Seethala RR. Comparison of p63 and p40 (DNp63) as Basal, Squamoid, and Myoepithelial Markers in Salivary Gland Tumors [Internet]. 2015. Available from: www.appliedimmunohist.com
68. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Muley T, Christopoulos P, Thomas M, Winter H, et al. Role of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung lacking morphological features of neuroendocrine differentiation: a retrospective large-scale study on 1170 tissue samples. BMC Cancer. 2021 Dec 1;21(1).
69. Matsukuma K, Olson KA, Gui D, Gandour-Edwards R, Li Y, Beckett L. Synaptophysin-Ki67 double stain: A novel technique that improves interobserver agreement in the grading of well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine tumors. Modern Pathology. 2017 Apr 1;30(4):620–9.
70. Carbone M, Shimizu D, Napolitano A, Tanji M, Pass HI, Yang H, et al. Positive nuclear BAP1 immunostaining helps differentiate non-small cell lung carcinomas from malignant mesothelioma [Internet]. Vol. 7. 2016. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget

71. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. Vol. 10, Cancers. MDPI AG; 2018.
72. Burkhart DL, Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. Vol. 8, Nature Reviews Cancer. 2008. p. 671–82.
73. Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Gogou VA, Anagnostopoulos N, Papavassiliou AG. P53 and Rb Aberrations in Small Cell Lung Cancer (SCLC): From Molecular Mechanisms to Therapeutic Modulation. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
74. Sanchez Y, Elledge SJ, results unpublished, Weinert thank T, Murray A, Carr A, et al. members of the Elledge laboratory for criticism of the manuscript Cancer Cell Cycles [Internet]. Vol. 14, Curr. Opin. Cell Biol. 1995. Available from: www.sciencemag.org
75. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. Nat Genet. 2012 Oct;44(10):1104–10.
76. McNair C, Xu K, Mandigo AC, Benelli M, Leiby B, Rodrigues D, et al. Differential impact of RB status on E2F1 reprogramming in human cancer. Journal of Clinical Investigation. 2018 Jan 2;128(1):341–58.
77. Mandigo AC, Shafi AA, McCann JJ, Yuan W, Laufer TS, Bogdan D, et al. Novel Oncogenic Transcription Factor Cooperation in RB-Deficient Cancer. Cancer Res. 2022 Jan 15;82(2):221–34.
78. Dick FA, Rubin SM. Molecular mechanisms underlying RB protein function. Vol. 14, Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2013. p. 297–306.
79. Mäkelä JA, Toppari J. Retinoblastoma-E2F Transcription Factor Interplay Is Essential for Testicular Development and Male Fertility. Vol. 13, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2022.
80. Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. Vol. 84, Histopathology. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 67–85.
81. Zheng G, Ettinger DS, Maleki Z. Utility of the quantitative Ki-67 proliferation index and CD56 together in the cytologic diagnosis of small cell lung carcinoma and other lung neuroendocrine tumors. Acta Cytol. 2013;57(3):281–90.
82. Ye B, Cappel J, Findeis-Hosey J, McMahon L, Yang Q, Xiao GQ, et al. HASH1 is a specific immunohistochemical marker for lung neuroendocrine tumors. Hum Pathol. 2016 Feb 1;48:142–7.
83. Maleki Z. Diagnostic issues with cytopathologic interpretation of lung neoplasms displaying high-grade basaloid or neuroendocrine morphology. Diagn Cytopathol. 2011 Mar;39(3):159–67.
84. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, Nicoli D, Barbareschi M, Cantaloni C, et al. Large cell carcinoma of the lung: Clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. In: Virchows Archiv. 2014. p. 61–8.
85. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin

and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity [Internet]. 2017. Available from: www.ajsp.com
86. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Modern Pathology. 2018 Dec 1;31(12):1770–86.
87. Eichhorn F, Dienemann H, Muley T, Warth A, Hoffmann H. Predictors of survival after operation among patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Annals of Thoracic Surgery. 2015 Mar 1;99(3):983–9.
88. Yeh YC, Chou TY. Pulmonary neuroendocrine tumors: Study of 90 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, preoperative biopsy, and frozen section diagnoses. J Surg Oncol. 2014 Mar;109(3):280–6.
89. Guan L, Zhao X, Tang L, Chen J, Zhao J, Guo M, et al. Thyroid Transcription Factor-1: Structure, Expression, Function and Its Relationship with Disease. Vol. 2021, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2021.
90. Möller K, Gulzar T, Lennartz M, Viehweger F, Kluth M, Hube-Magg C, et al. TTF-1 is a highly sensitive but not fully specific marker for pulmonary and thyroidal cancer: a tissue microarray study evaluating more than 17,000 tumors from 152 different tumor entities. Virchows Archiv. 2024 Nov 1;485(5):815–28.
91. Mangiameli G, Cioffi U, Alloisio M, Testori A. Lung Metastases: Current Surgical Indications and New Perspectives. Vol. 9, Frontiers in Surgery. Frontiers Media S.A.; 2022.
92. Georgakopoulou VE, Zygouris E, Damaskos C, Pierrakou A, Papalexis P, Garmpis N, et al. Prognostic value of the immunohistochemistry markers CD56, TTF-1, synaptophysin, CEA, EMA and NSE in surgically resected lung carcinoid tumors. Mol Clin Oncol. 2022 Feb 1;16(2).
93. Badzio A, Czapiewski P, Gorczyński A, Szczepańska-Michalska K, Haybaeck J, Biernat W, et al. Prognostic value of broad-spectrum keratin clones AE1/AE3 and CAM5.2 in small cell lung cancer patients undergoing pulmonary resection. Acta Biochim Pol. 2019;66(1):111–4.
94. Menz A, Gorbokon N, Viehweger F, Lennartz M, Hube-Magg C, Hornsteiner L, et al. Pan-keratin Immunostaining in Human Tumors: A Tissue Microarray Study of 15,940 Tumors. Int J Surg Pathol. 2023 Sep 1;31(6):927–38.
95. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: Evaluation of 1674 cases by tissue microarray. Arch Pathol Lab Med. 2012 Feb;136(2):163–71.
96. Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. Arch Pathol Lab Med. 2012 Feb;136(2):155–62.
97. Ordo´n˜ez NG. A Word of Caution Regarding Napsin A Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Lung [Internet]. 2011. Available from: www.ajsp.com
98. Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, Kageyama T, Satoh Y, Ryuge S, et al. Significant high expression of cytokeratins 7, 8, 18, 19 in pulmonary large cell neuroendocrine

carcinomas, compared to small cell lung carcinomas: Original Article. Pathol Int. 2010 Feb;60(2):71–7.
99. Bhatti V, Kwatra K, Puri S, Calton N. Histopathological spectrum and immunohistochemical profile of lung carcinomas: A 9-year study from a tertiary hospital in North India. Int J Appl Basic Med Res. 2019;9(3):169.
100. Johansson L. Histopathologic classification of lung cancer: Relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping. Ann Diagn Pathol. 2004 Oct;8(5):259–67.
101. Camilo R, Capelozzi VL, Coelho Siqueira SA, Del Carlo Bernardi F. Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. Hum Pathol. 2006 May;37(5):542–6.
102. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273-284. doi:10.1097/JTO.0000000000000092
103. Zhang Y, Wang W, Hu Q, Liang Z, Zhou P, Tang Y, et al. Clinic and genetic similarity assessments of atypical carcinoid, neuroendocrine neoplasm with atypical carcinoid morphology and elevated mitotic count and large cell neuroendocrine carcinoma. BMC Cancer. 2022 Dec 1;22(1).
104. La Rosa S. Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. Vol. 34, Endocrine Pathology. Springer; 2023. p. 79–97.
105. Sazonova O, Manem V, Orain M, Khoshkrood-Mansoori B, Gaudreault N, Desmeules P, et al. Transcriptomic data helps refining classification of pulmonary carcinoid tumors with increased mitotic counts. Modern Pathology. 2020 Sep 1;33(9):1712–21.
106. Lantuejoul S, Fernandez-Cuesta L, Damiola F, Girard N, McLeer A. New molecular classification of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma with potential therapeutic impacts. Vol. 9, Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company; 2020. p. 2233–44.
107. Derks JL, Rijnsburger N, Hermans BCM, Moonen L, Hillen LM, von der Thüsen JH, et al. Clinical-Pathologic Challenges in the Classification of Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms and Targets on the Horizon for Future Clinical Practice. Vol. 16, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.; 2021. p. 1632–46.
108. Liang J, Guan X, Bao G, Yao Y, Zhong X. Molecular subtyping of small cell lung cancer. Vol. 86, Seminars in Cancer Biology. Academic Press; 2022. p. 450–62.
109. Igarashi T, Jiang SX, Kameya T, Asamura H, Sato Y, Nagai K, et al. Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclin D1 pathway aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors. Modern Pathology. 2004 Oct;17(10):1259–67.
110. Papaxoinis G, Bille A, McLean E, Nonaka D. Comparative study of Rb1, cyclin D1 and p16 immunohistochemistry expression to distinguish lung small-cell carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma. Histopathology. 2022 Aug 1;81(2):205–14.
111. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. Journal of Pathology. 2017 Mar 1;241(4):488–500.

112. Febres-Aldana CA, Chang JC, Ptashkin R, Wang Y, Gedvilaite E, Baine MK, et al. Rb Tumor Suppressor in Small Cell Lung Cancer: Combined Genomic and IHC Analysis with a Description of a Distinct Rb-Proficient Subset. Clinical Cancer Research. 2022 Nov 1;28(21):4702–13.
113. Metovic J, Barella M, Bianchi F, Hofman P, Hofman V, Remmelink M, et al. Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms. Available from: https://doi.org/10.1007/s00428-020-03015-z
114. Trandafir TE, Heijboer FWJ, Akram F, Derks JL, Li Y, Hillen LM, et al. Deep Learning–Based Retinoblastoma Protein Subtyping of Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma on Small Hematoxylin and Eosin–Stained Specimens. Laboratory Investigation. 2025 Sep 1;105(9).
115. Dworakowska D, Jassem E, Jassem J, Wiedorn KH, Boltze C, Karmoliński A, et al. Prognostic relevance of altered pRb and p53 protein expression in surgically treated non-small cell lung cancer patients. Oncology. 2004;67(1):60–6.
116. Otsuka H, Funai S, Tanaka A, Hara S, Shiozaki H. Stratification of the biologic aggressiveness of non-small cell lung cancer using DNA flow cytometry and immunohistochemistry for the retinoblastoma protein. Lung Cancer. 2004 Sep;45(3):307–16.
117. Nakajima T, Xue Q, Sano T, Kashiwabara K, Saito M, Oyama T. Aberrant expression of pRb, p16, p14ARF, MDM2, p21 and p53 in stage I adenocarcinomas of the lung. Pathol Int [Internet]. 2002;52:103–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1827.2002.01321.x
118. Sun W, Yang H, Cao L, Wu R, Ding B, Liu X, et al. Effects of high-risk human papillomavirus infection on P53, pRb, and survivin in lung adenocarcinoma—a retrospective study. PeerJ. 2023;11.
119. Xue Q, Sano T, Kashiwabara K, Oyama T, Nakajima T. Aberrant Expression of pRb, p16, p14ARF, MDM2, p21 and p53 in Squamous Cell Carcinomas of Lung. Vol. 92, Jpn. J. Cancer Res. 2001.
120. Myong NH. Cyclin D1 Overexpression, p16 Loss, and pRb Inactivation Play a Key Role in Pulmonary Carcinogenesis and have a Prognostic Implication for the Long-term Survival in Non-small Cell Lung Carcinoma Patients.
121. Leversha MA, Fielding P, Watson S, Gosney JR, Field JK. Expression of p53, pRB, and p16 in lung tumours: A validation study on tissue microarrays. Journal of Pathology. 2003 Aug 1;200(5):610–9.
122. Cecchini MJ, Ishak CA, Passos DT, Warner A, Palma DA, Howlett CJ, et al. Loss of the retinoblastoma tumor suppressor correlates with improved outcome in patients with lung adenocarcinoma treated with surgery and chemotherapy. Hum Pathol. 2015 Dec 1;46(12):1922–34.

8. EKLER

Ek-1. Tez Konusu Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Özlem kürkçü
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	06.07.2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	10.08.2025

Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)

“Akciğer Tümörlerinde Nöroendokrin Diferansiyasyonu saptamada Retinoblastom proteinin (pRb) İmmün Ekspresyon Kaybının Tanısal Değeri ve Patolojik Prognostik Parametreler ile İlişkisi ’’

1- Araştırma Sorusu (Research problem)

Akciğerin farklı biyolojik davranış ve prognoza sahip nöroendokrin neoplazmlarını, tanıma ve sınıflandırmaya yarayan histomorfolojik özellikler nelerdir?

Akciğerin nöroendokrin diferansiasyon gösteren ve göstermeyen tümörlerinde pRb ekspresyon kaybı sıklığı ve derecesi nedir?

Histomorfolojik bulguları nöroendokrin diferansiasyonu düşündürdüğü halde, nöroendokrin belirteçlerden en sık kullanılan Kromogranin, Sinaptofizin ve CD56 ile nöroendokrin ekspresyon görülmeyen tümörlerde pRb ekspresyon kaybı var mıdır?

Küçük hücreli karsinom(SCLC) ve diğer nöroendokrin diferansiasyon gösteren tümörlerin tanınmasında nöroendokrin belirteçler dışında kullanılan TTF-1 ‘inde eksprese olmadığı olgularda pRb ekspresyon kaybının değeri var mıdır?

PRb ekspresyon kaybının nöroendokrin akciğerin neoplazmlarının tespit edilmesinde sensitivite ve spesifitesi nedir?

PRb ekspresyon kaybının akciğerin nöroendokrin tümörlerinde tanısal önemi, klinik, histopatolojik bulgular ve patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi var mıdır?

2- Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Dünya çapında ve ülkemizde hem kadın hemde erkeklerde, en sık tanı koyulan ve en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biri akciğer kanseridir. Primer akciğer tümörlerinin yaklaşık %95'i karsinomlar olup geriye kalan %5'lik kısmını karsinoidler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve diğer tümörler oluşturur. Nöroendokrin tümörler (NET), tüm akciğer tümörlerinin %25'ini oluşturur. Akciğer NET'leri esas olarak histomorfolojik özelliklerine, hücre boyutu ve mitoza göre sınıflandırılır.

PRB: Rb proteini insan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğrar. RB1 geninin inaktivasyonu, pRb'ninimmünohistokimyasal (IHC) boyanmasının kaybıyla yansıtılır. PRb'nin fizyolojik fonksiyonları, hücre döngüsünü G1 fazında durdurarak proliferasyonu kontrol eder. Hücre diferansiyasyonu ve kromozomal stabiliteyi sağlar. Bunu esas olarak, E2F transkripsiyon faktörlerini etkileyerek yapar. *RB*1 tümör baskılayıcı fonksiyonunun kaybı , hem başlamasında hem de ilerlemesinde tümör gelişimi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir.PRb boyanma kaybı nöroendokrin diferansiasyon gösteren ve göstermeyen tümörlerde ek bir sınıflandırma veya prognostik belirteç olarak yararlı olabilir.

Tedaviye beklenenden daha az yanıt veren SCLChastaları , tipik karsinoidtümör(TC), atipik karsinoidtümör(AC), büyük hücreli karsinom(LCNEC) ve diğer küçük hücreli dışı tümörlerde(NSCLC) pRb'nin kişiselleştirilmiş tedavi için potansiyel bir aday olabileceği, tanıda ve klinik uygulamalarda yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda pRb ekspresyon kaybının akciğerin TC, AC, SCLC, LCNEC ve nöroendokrin diferansiasyon göstermeyen tümörlerinin ayrımında, karşılaştırmasında ve alt tiplendirilmesinde prognostik değerini göstermeyi amaçladık.

3- Araştırma amacı (Objectives)

Akciğer tümörlerinde nöroendokrin diferansiasyonu saptamada Retinoblastom proteininin(pRb) immün ekspresyon kaybının tanısal değeri ve patolojik prognostik parametreler ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

4-Hipotez (Hypothesis)

Çalışmamızda araştıracağımız pRb immün ekspresyon kaybının, standart nöroendokrin belirteçler ile ekspresyon göstermeyen veya zayıf ekspresyon gösteren tümörlerin tanısında ve ayrımında ek bir belirteç olarak kullanılabileceğini, ayrıcapRb' nin klinik uygulamada yararlı bir tanı belirteci ve kişiselleştirilmiş tedavi için potansiyel bir ajan olabileceğini düşünüyoruz.

5- Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamız retrospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

Tek Merkez/ Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)

Dahil etme kriterleri;

- Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2019- 1 Mart 2025 tarihleri arasında raporlanmış yaklaşık 170 adet akciğerin nöroendokrin diferansiasyon gösteren ve göstermeyen tümörlerine ait preperatlar yeniden incelenecek ve uygun olanlar pRb immün boyama ile boyanıp değerlendirilecektir.
- Demografik ve hastalığın seyri ile ilgili klinik bilgilerine ulaşılan olgular

Hariç tutma kriterleri;

- Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılamayan olgular

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)

Birincil değişken; Akciğer tümörlerinde nöroendokrin diferansiasyonu saptamada Retinoblastom proteininin immün ekspresyon kaybının tanısal değeri ve patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi ’’

İkincil değişken;

Histomorfolojik nöroendokrin parametreler

-Patolojik veriler: Histomorfolojikbulgular,tümör boyutları, tümörün proliferatif durumu, lenfovasküler/perinöralinvazyon durumu ile pRb ekspresyonunun karşılaştırılması

-Klinik veriler: Hastanın yaşı, cinsiyeti ve evre

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği’nde 1 Ocak 2019- 1 Mart 2025 tarihleri arasında raporlanmış yaklaşık 170 adet akciğer tümöründe nöroendokrin diferansiasyonu saptamak için tümöre ait preparatlar pRb immün boyama ile yeniden incelenecektir.

Hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümör grade’i, boyutu, tümörün proliferatif durumu, tümör evresi ve lenf nodu evresi not edilecektir. Tümör hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik özellikleri, tümör gelişim paternleri değerlendirecektir. Olguların seçilen bloklarından elde edilen 3 µm’lik kesitler, pozitif yüklü lamlara alınarak pRbimmünhistokimyasal antikoru uygulanarak ekspresyon kaybı ve derecesi ışık mikroskobu ile değerlendirilecektir.

Tüm bu parametreler değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılacaktır. Gerekli istatistiksel yöntemler uygulanarak değerlendirilecektir.

10- Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower) Bu çalışmada yaklaşık 170 hasta belirlenmiştir. Çalışmadaki son hasta sayısı çalışma sırasında dışlama kriterleri ile çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra belirlenecektir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Elde edilen veriler SPSS (Statistical PackagefortheSocialSciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, Man Withney U test ve Sperman korelasyonu testi uygun olduğu şekilde uygulanacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12- Etik Öngörü (EthicalConsiderations) Çalışmamız, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuraları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine de uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) Akciğer tümör, Nöroendokrin diferansiasyon, pRb

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin öngörüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçildikleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss -mL); skor (pain -mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi

cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Ek-2. Hakem Değerlendirme Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.08.2024-389207

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--389207 27.08.2024
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 26.08.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 64 (altmış dört) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

27	Dr. Necla YILDIRIM ERGİN	Ankara Şehir SUAM	Preterm Prematür Membran Rüptürü Klinik Skorlama Sistemi (PPMRKS) nin Perinatal Prognozu Örgermedeki Rolü "	Kabul Edildi.
28	Dr.Güneş ŞANVER	Ankara Sağlık SUAM	'Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların tedavi ajanlarına göre serum lipit profillerinin tedavi sürecinde değişimi ve bu değişimin ateroksleroz üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi'	Kabul Edildi.
29	Dr. Şebnem FAHLIOĞULLARI	Ankara Şehir SUAM	Meme Kanseri ile İlişkili Lenfödemi Olan Hastalarda Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Etkinliği'	Kabul Edildi.
30	Dr.Özlem KÜRKÇÜ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Akciğer tümörlerinde nöroendokrin diferansiyasyonu saptamada retinoblastom proteinin (pRb)İmmün ekspresyon kaybının tanısal değeri ve patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi	Kabul Edildi.
31	Dr. Begüm BÜYÜKER YÜKSEL	GTF İç Hst AD	Antikoagülan ve antiplatelet kullanımıyla ilişkilendirilen anemiye bağlı yatışlarda hastaneye yatma süresiyle ilişkili faktörlerin araştırılması	Kabul Edildi.
32	Dr. Zehra Leyla YAPALAK	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bşk.	Yatan hasta kan kültürlerinden izole edilen candida auris ve diğer candida suşlarının tiplendirilmesî, (klonal ilişki ve antifungal duyarlılık paternlerinin incelenmesi	Kabul Edildi.
33	Dr. Berk ŞEN	Ankara Şehir SUAM	65 yaş üstü kırılgan olan, 65 yaş üstü krılgan olmayan ve 65 yaş üstü altı kırılgan olmayan hastalarda, FGF-21' in fiziksel ve bilişsel kırılganlıkla olan ilişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
34	Dr. Ayşenur ADIGÜZEL	Ankara Şehir SUAM	Tedaviye Dirençli Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Kan İnflamasyon Parametrelerinin Analizi,Bilişsel Tutumlar ve Psikiyatrik Belirtilerle İlişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
35	Dr. Gülşah DOĞAN	Ankara Şehir SUAM	Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Akut Miyeloid Lösemi veya Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Çocukların,Davranış Yaşam Kalitesi ve Ebeveynlerin Bakım verme Yükü üzerine etkilerinin Boylamsal olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
36	Dr. Eda ARIK	GTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başk.	Akut ve kronik santral seröz koryoretinopi hastalarında 577 NM mikropulse lazer tedavisinin psikofizik testler ve retina morfolojisine etkisi	Kabul Edildi.
37	Dr.Serkan ÖZEN	Ankara Şehir SUAM	Mesane kanseri nedeniyle yapılan radikal sistekomi komplikasyonlarını ön görmede farklı nomogramların başarısının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
38	Dr.Ali KARDÜZ	Ankara Sağlık SUAM	Anterior serebral dolaşımının varyasyonlarının ve anomalilerinin bilgisayarlı tomografi ve anjiografi ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
39	Dr.Ecem KORKUTER	Ankara Sağlık SUAM	Meme MRG'de saptanan kitlesel olmayan kontrastlanmalarda T2 ağırlıklı görüntülerin doğru tanıya katkısı	Kabul Edildi.
40	Dr.Elif Nihal BAŞER	Ankara Sağlık SUAM	LC-MS/MS ile eş zamanlı kortizol,kortizon ve deksametazon ölçüm yöntemi gelişrilmesi ve 1 mg deksametazon baskılama testi yapılan hastalarda hafif otonom kortizol sekresyonu için tanı doğruluğuna etkisi	Kabul Edildi.
41	Dr.Naci Oğuzalp DEMİREL	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniklerine başvuran 40-65 yaş arası Akut Miyokard İnfarktüsü geçiren kişilerde uyku kalitesinin aritmi gelişmesindeki rolü	Kabul Edildi.
42	Dr.Nafiz Tufan VAROL	Ankara Sağlık SUAM	Ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş miringoskleroz modelinde topikal plateletten zengin plazma kullanımın etkisi	Kabul Edildi.

Ek-3. Etik Kurul Onay Belgesi

338

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğer Tümörlerinde Nöroendokrin Diferansiyasyonu saptamada Retinoblastom proteinin (pRb) İmmün Ekspresyon Kaybının Tanısal Değeri ve Patolojik Prognostik Parametreler ile İlişkisi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER

Etik Kurulun Adı:
DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu[1] 2024-KAEK-07

Açık Adresi	*Telefon*	*E-Posta*
T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA	0 312 336 09 09 - 3220	etikkurulonkoloji@gmail.com

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŞVURUYA AİT BİLGİLER

Etik Kurula Başvuru Tarihi	06.06.2024
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı[2]	Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Destekleyici	
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi	
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	
Başvuru Sahibi	**Yasal Temsilci** — **Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN**
Araştırmanın Fazı	*Bir öğe seçin.*
Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları İçin)	*Bir öğe seçin.*
Destekleyicinin Statüsü	**Araştırmacı/Akademik (Investigator initiated trials)**

[1] *Klinik araştırmalar etik kurullarına TİTCK tarafından verilen tanımlayıcı kod (Örn: 2024-KAEK-01).*
[2] *Tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı, çok merkezli araştırmalarda koordinatör bilgileri verilmelidir.*

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Etik Kurulun Çalışma Esası	• Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi • Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokol • Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek 10 uncu maddesi • Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik • İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu • Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları

ETİK KURUL ÜYELERİ

ASİL ÜYELER:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Zorunlu Üye	Kurum Dışı Üye	Araştırma ile İlişkisi[9]	Katılım
1.Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ	Radyoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	
2.Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	✓
3.Doç. Dr. Fatih YILDIZ	Tıbbi Onkoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	
4.Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Farmakolog	Evet	Yok	✓
5.Murat ÖZDEMİR	Avukat	Hukukçu	Evet	Yok	
6.Tayfun ÜNAL	Öğretmen	SMMOÜ	Evet	Yok	
7.Prof. Dr. İpek MUMCUOĞLU	Mikrobiyoloji	Temel bilimler	Evet	Yok	✓
8.Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyason Onkolojisi	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
9.Uz. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	✓
10.Uz. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi ve Reanimasyon	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	
11.Uz. Dr. Nuran Ahu BAYSAL	Hematoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓
12.Prof. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	
13.Uz. Dr. Zarife Melda BULUT	Patoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓

[9] *Üyenin araştırma ile ilişkisi bulunması durumunda araştırmaya ilişkin görüşmelerin yapıldığı sırada tartışmalara katılamaz ve kararı imzalayamaz. Katılım durumunun da bu doğrultuda işaretlenmesi gerekmektedir.*

Etik Kurul Başkanının

YEDEK ÜYELER:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Zorunlu Üye	Kurum Dışı Üye	Araştırma ile İlişkisi	Katılım	İmza
1.Prof. Dr. Servet GÖLGELER	Enfeksiyon Hastalıkları	Dahili bilimler	Hayır	Yok		
2.Doç. Dr. Ökkeş Hakan MİNİKSAR	Anestezi ve Reanimasyon	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok		
3.Doç. Dr. Funda ATALAY	Jinekolojik Onkoloji	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok		
4.Uz. Dr. Tahir DARÇIN	Hematoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok		
5.Uz. Dr. Nebile HATİBOĞLU	Farmakoloji	Farmakolog	Hayır	Yok		
6.Seda DUR	Avukat	Hukukçu	Evet	Yok		
7.Kazım ERCİVAN	Emekli	SMMOÜ	Evet	Yok		
8.Doç. Dr. Çiğdem SÖNMEZ	Biyokimya	Temel bilimler	Hayır	Yok		
9.Doç. Dr. Hasan SATIŞ	Romatoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok		
10.Uz. Dr. Ali Haluk ULUCANLAR	Genel Cerrahi	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	✓	
11.Uz. Dr. Coşkun ULUCAKÖY	Ortopedi	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok		
12.Doç. Dr. Özge Özalp	Tıbbi Genetik	Temel bilimler	Evet	Yok		
13. Doç. Dr. Esra KEKİLLİ	Radyasyon Onkolojisi	Dahili bilimler	Hayır	Yok	✓	
14. Uz. Dr. Mehmet DOĞAN	Patoloji	Dahili bilimler	Hayır	Yok		

Toplantıya katılım sağlayan yedek üye/üyeler varsa katılım gerekçesini (alanı ile ilgili görüş almak, zorunlu üyenin toplantıya katılım sağlayamaması, yeterli üye sayısına ulaşmak vb) belirtiniz. Yedek üye asil üye olarak atanmadığı sürece asil üyeler arasında ismi belirtilmemelidir.	

*** Kararı uygun bulmayan üye varsa katılım durumu evet işaretlenmeli ancak kararı imzalamamalıdır!*

Kararı uygun bulmayan üye var mı?	Hayır
Kararı uygun bulmayan üyenin gerekçesini/şerh düşmesini dayanakları ile birlikte belirtiniz[10].	

10 Kararı uygun bulmayan üyenin gerekçesine/şerhine ilişkin imzalı beyanı alınmalı ancak bu beyan başvuru sahibine verilmemelidir. TİTCK tarafından talep edilmesi durumunda gönderilmek üzere arşivlenmelidir.

Etik Kurul Başkanının